



HAL
open science

Le DRESS Syndrome : étude rétrospective observationnelle de 39 cas notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens entre 2008 et 2019

Delphine Henry

► **To cite this version:**

Delphine Henry. Le DRESS Syndrome : étude rétrospective observationnelle de 39 cas notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens entre 2008 et 2019. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02501019

HAL Id: dumas-02501019

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02501019v1>

Submitted on 6 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement
Le 23 mai 2019
Par HENRY Delphine
Née le 11/12/1994**

**LE DRESS SYNDROME : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE
OBSERVATIONNELLE DE 39 CAS NOTIFIÉS AU
CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
D'AMIENS ENTRE 2008 et 2019**

COMPOSITION DU JURY

PRÉSIDENT : Madame Sophie **LIABEUF**, Pharmacien, PU-PH, Maître de Conférences –
Pharmacologie clinique CHU Amiens

DIRECTRICE DE THÈSE : Madame Valérie **GRAS**, Pharmacien, PH et Directrice adjointe
du CRPV d'Amiens – Pharmacovigilance CHU Amiens

MEMBRE EXÉTRIEUR : Madame Laurine **MILHAMONT**, Docteur en pharmacie

Thèse n°

REMERCIEMENTS

A Madame LIABEUF Sophie,

À qui j'adresse ma profonde gratitude pour son intérêt envers mon travail et qui me fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, sachez que je vous en suis très reconnaissante et vous adresse mes remerciements les plus sincères.

A Madame GRAS Valérie,

Pour m'avoir guidée tout au long de ma thèse, pour avoir pris le temps de me donner de précieux conseils qui m'ont aidé à rédiger ce travail et pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse, recevez Madame, l'expression de mon profond respect.

A Madame MILHAMONT Laurine,

Pour m'avoir soutenue durant ce travail et avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse malgré la bonne et heureuse nouvelle que tu as apprise entre temps, je te prie de bien vouloir trouver ici l'expression de mes profonds et respectueux remerciements.

A mes parents,

Pour votre amour, votre soutien, votre affection et votre présence tout au long de mes années d'études. Je ne vous remercierai jamais assez d'avoir autant contribué à ma réussite et d'avoir fait de nombreux sacrifices pour celle-ci !

A ma mère, un énorme merci pour ton implication dans la relecture attentive et la correction de ce travail.

A mon frère et ma sœur,

Vous avez su être là pour moi dans mes moments de doutes et avez toujours su me remonter le moral et me booster pour que je donne le meilleur de moi-même. Vous comptez énormément pour moi ! Merci d'être vous, ne changez pas.

Claire, des remerciements sont de rigueur puisque tu as accepté de m'accompagner dans la progression de mon travail et de me donner ton avis dessus.

A mes collègues,

Qui m'ont tant poussée dans la réalisation de ce projet de fin d'études, un immense merci à vous toutes et merci aussi d'être présentes tous les jours pour égayer mes journées de travail !

A mes amies,

Qui m'apportent joie et bonheur par leur présence quotidienne et ont contribué à me donner le courage de terminer cette thèse en m'apportant un soutien sans faille. Je suis très touchée de vous compter parmi mes amies les plus proches et souhaite que nous vivions encore beaucoup de moments agréables ensemble.

A mes camarades de promotion,

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté tout au long de mes études.

Aux pharmaciens officinaux que j'ai rencontrés durant mes études,

Pour tout ce que vous m'avez enseigné durant mon cursus universitaire, je vous en serais reconnaissante à vie et je me servirais de toutes ces connaissances pour mener à bien l'exercice de notre métier que nous affectionnons tant !

Aux membres du service de pharmacovigilance du CHU d'Amiens,

Qui m'ont accompagnée durant mon stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année de pharmacie et m'ont permis de découvrir cette pathologie qu'est le DRESS syndrome et qui m'a beaucoup passionnée. Un grand merci à tous.

A mon chéri,

Le meilleur pour la fin. Simplement un grand merci pour avoir supporté mes états d'âme face à l'écriture de cette thèse qui, il faut l'avouer n'a vraiment pas été facile. Merci d'être toujours là pour moi et de m'épauler au cours de cette grande aventure qu'est la vie. Je sais que nous avons pleins de choses à vivre ensemble, et maintenant que les études sont belles et bien terminées, nous allons pouvoir les vivre pleinement et profiter de nous deux ! Je t'aime.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS | 2 |
| SOMMAIRE | 4 |
| TABLE DES ILLUSTRATIONS | 8 |
| ABREVIATIONS | 9 |
| INTRODUCTION | 12 |
| PARTIE 1 : LE DRESS SYNDROME | 14 |
| I. <u>DEFINITION</u> | 14 |
| II. <u>EPIDEMIOLOGIE</u> | 14 |
| 1. <i>Epidémiologie descriptive</i> | 14 |
| 2. <i>Epidémiologie analytique</i> | 15 |
| III. <u>SIGNES CLINIQUES</u> | 15 |
| 1. <i>Symptômes généraux</i> | 15 |
| 2. <i>Atteintes cutanéomuqueuses</i> | 16 |
| 3. <i>Atteintes viscérales et lymphatiques</i> | 17 |
| IV. <u>SIGNES BIOLOGIQUES</u> | 17 |
| 1. <i>Atteintes hématologiques</i> | 17 |
| 2. <i>Autres anomalies biologiques</i> | 18 |
| V. <u>CRITERES DIAGNOSTIQUES</u> | 19 |
| 1. <i>Critères diagnostiques selon Bocquet</i> | 19 |
| 2. <i>Critères diagnostiques du RegiSCAR</i> | 19 |
| 3. <i>Critères diagnostiques des chercheurs japonais</i> | 21 |
| VI. <u>PHYSIOPATHOLOGIE</u> | 21 |
| 1. <i>Théorie de réactivation des herpès virus et du HHV-6</i> | 21 |
| 2. <i>Interaction avec le médicament</i> | 24 |
| a. <i>La théorie des haptènes</i> | 24 |
| b. <i>La théorie des pro-haptènes</i> | 25 |
| c. <i>La théorie du «signal de danger»</i> | 25 |
| d. <i>Le P-I concept</i> | 26 |
| 3. <i>La prédisposition génétique</i> | 27 |
| VII. <u>DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS</u> | 28 |
| 1. <i>Les toxidermies d'origine médicamenteuse</i> | 28 |
| a. <i>La Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée</i> | 28 |
| b. <i>Le Syndrome de Stevens-Johnson et la Nécrolyse Epidermique Toxique</i> | 29 |

| | | |
|---|--|----|
| 2. | <i>Les pathologies infectieuses</i> | 32 |
| 3. | <i>Autres pathologies</i> | 32 |
| a. | La maladie sérique | 32 |
| b. | Le lupus médicamenteux..... | 33 |
| VIII. <u>EVOLUTION ET COMPLICATIONS</u> | | 35 |
| 1. | <i>Evolution du DRESS</i> | 35 |
| 2. | <i>Complications cardiaques</i> | 36 |
| 3. | <i>Complications rénales</i> | 37 |
| 5. | <i>Complications pulmonaires</i> | 38 |
| 6. | <i>Complications gastro-entérologiques</i> | 39 |
| a. | Colites éosinophiliques..... | 39 |
| b. | Œsophagites éosinophiliques | 39 |
| 7. | <i>Complications hépatiques</i> | 40 |
| 8. | <i>Complications endocriniennes</i> | 41 |
| 9. | <i>Complications hématologiques</i> | 41 |
| a. | Le Syndrome d'Activation Macrophagique | 41 |
| b. | Pancytopénie..... | 42 |
| IX. <u>LES MEDICAMENTS IMPUTABLES AU DRESS SYNDROME</u> | | 43 |
| 1. | <i>Les antiépileptiques</i> | 43 |
| a. | Les antiépileptiques traditionnels ou de 1 ^{ère} génération | 44 |
| b. | Les nouveaux antiépileptiques de 2 ^{ème} génération ou dernière génération..... | 44 |
| 2. | <i>Les anti-infectieux</i> | 44 |
| a. | Les antibiotiques..... | 44 |
| b. | Les antiviraux | 45 |
| 3. | <i>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens</i> | 45 |
| 4. | <i>Les médicaments psychotropes</i> | 46 |
| 5. | <i>Les médicaments à visée cardiovasculaire</i> | 46 |
| 6. | <i>Les autres médicaments</i> | 46 |
| a. | L'allopurinol | 46 |
| b. | La dapsone..... | 47 |
| c. | Les autres molécules | 48 |
| 7. | <i>Méthode d'imputabilité française de pharmacovigilance</i> | 48 |
| a. | Le critère chronologique et évolutif..... | 48 |
| b. | Le critère sémiologique..... | 49 |
| c. | Le score d'imputabilité intrinsèque..... | 50 |
| d. | L'imputabilité extrinsèque | 50 |
| X. <u>TRAITEMENTS</u> | | 51 |
| 1. | <i>Eviction médicamenteuse</i> | 51 |
| 2. | <i>Traitements médicamenteux</i> | 52 |

PARTIE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE DE 39 CAS

| | |
|---|-----------|
| NOTIFIES AU CRPV D'AMIENS..... | 54 |
| I. <u>OBJECTIFS</u> | 54 |
| 1. <i>Objectif principal</i> | 54 |
| 2. <i>Objectifs secondaires</i> | 54 |
| II. <u>MATERIELS ET METHODES</u> | 54 |
| 1. <i>Recueil des données médicales et population de l'étude</i> | 54 |
| 2. <i>Critères de sélection</i> | 55 |
| 3. <i>Support utilisé</i> | 55 |
| 4. <i>Analyse des dossiers</i> | 56 |
| 5. <i>Recherches bibliographiques</i> | 56 |
| III. <u>RESULTATS</u>..... | 56 |
| 1. <i>Données démographiques</i> | 56 |
| 2. <i>Manifestations cliniques du DRESS</i> | 58 |
| 3. <i>Analyses biologiques</i> | 58 |
| 4. <i>Atteintes viscérales</i> | 59 |
| a. <i>Atteinte hépatique</i> | 60 |
| b. <i>Atteinte rénale</i> | 60 |
| c. <i>Atteinte pulmonaire</i> | 61 |
| d. <i>Atteinte cardiaque</i> | 61 |
| e. <i>Atteinte pancréatique</i> | 61 |
| f. <i>Autres atteintes viscérales</i> | 62 |
| 5. <i>Informations chronologiques</i> | 62 |
| a. <i>Fréquence des DRESS syndromes pendant la période étudiée</i> | 62 |
| b. <i>Délai d'apparition d'un DRESS syndrome</i> | 62 |
| c. <i>Durée moyenne d'un DRESS syndrome</i> | 63 |
| 6. <i>Analyse des médicaments inducteurs de DRESS et de leur imputabilité</i> | 64 |
| 7. <i>Réactivations virales au cours du DRESS</i> | 68 |
| 8. <i>Calcul des scores RegiSCAR et évaluation de la gravité des DRESS</i> | 68 |
| 9. <i>Evolution des DRESS syndromes</i> | 70 |
| IV. <u>DISCUSSION</u> | 70 |
| 1. <i>Interprétation des résultats obtenus</i> | 70 |
| a. <i>Identification du DRESS</i> | 70 |
| b. <i>Caractéristiques de la population étudiée</i> | 71 |
| c. <i>Caractéristiques du DRESS syndrome</i> | 71 |
| d. <i>Imputabilité des médicaments impliqués dans le DRESS syndrome</i> | 75 |
| e. <i>Profil type d'un patient déclenchant un DRESS syndrome</i> | 77 |
| 2. <i>Intérêts et limites de notre travail</i> | 78 |

CONCLUSION..... 80
BIBLIOGRAPHIE..... 82
ANNEXES..... 93

TABLE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Lésions retrouvées chez des patients atteints de DRESS syndrome..... | 15 |
| Figure 2 : Frottis sanguin d'un syndrome mononucléosique | 17 |
| Figure 3 : Hyperéosinophilie franche..... | 18 |
| Figure 4 : Schéma des hypothèses possibles au cours du DRESS..... | 24 |
| Figure 5 : Les théories d'haptène, de pro-haptène et PI-concept | 27 |
| Figure 6 : Nappe de pustules millimétriques..... | 29 |
| Figure 7 : Signe de Nikolsky dans la NET et bulles nécrotiques dans le SJS..... | 30 |
| Figure 8 : Antécédents les plus fréquents retrouvés chez les patients au cours de l'étude | 58 |
| Figure 9 : Classement des éosinophilies en fonction de la sévérité | 59 |
| Figure 10 : Répartition des atteintes viscérales dans le DRESS syndrome..... | 60 |
| Figure 11 : Fréquence d'apparition du DRESS au fil du temps..... | 62 |
| Figure 12 : Délai de survenue des DRESS syndromes étudiés en fonction des jours..... | 63 |
| Figure 13 : Durée des DRESS syndromes étudiés classés en jours | 63 |
| Figure 14 : Classement des médicaments inducteurs de DRESS syndrome en fonction des sous-classes | 65 |
| Figure 15 : Répartition en princeps des médicaments les plus inducteurs de DRESS syndrome | 65 |
| Figure 16 : Fréquence des scores RegiSCAR de l'étude..... | 68 |
| Figure 17 : Nomenclature des DRESS en fonction du score RegiSCAR | 69 |
| Figure 18 : Répartition des cas graves de DRESS syndrome..... | 69 |
| Figure 19 : Evolution au cours des DRESS syndromes | 70 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Critères de notation pour le score RegiSCAR | 20 |
| Tableau 2 : Table décisionnelle associant les critères chronologiques | 47 |
| Tableau 3 : Table décisionnelle associant les critères sémiologiques..... | 49 |
| Tableau 4 : Table décisionnelle attribuant le score d'imputabilité intrinsèque..... | 50 |
| Tableau 5 : Caractéristiques des patients présents dans l'étude..... | 57 |
| Tableau 6 : Répartition des classes de médicaments les plus inductrices de DRESS syndrome..... | 64 |

ABBREVIATIONS

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
AHS : Anticonvulsivant Hypersensitivity Syndrome
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT : Alanine AminoTransférase
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ASAT : Aspartate AminoTransférase
AOD : Anticoagulants Oraux Directs
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BNP : Brain Natriuretic Peptide
BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
CPK-MB : Créatine Phosphokinase MB
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
DHS : Dapsone Hypersensitivity Syndrome
DiHS : Drug-induced Hypersensitivity Syndrome
DNID : Diabète Non-Insulino Dépendant (type 2)
DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic symptoms
EBV : Epstein Barr virus
EEG : Eléctro-encéphalogramme
EI : Effet indésirable
GGT : Gammaglutamyl Transpeptidase
HHV-6 : Human Herpes Virus 6 (Virus herpétique humain de type 6)
HHV-7 : Human Herpes Virus 7 (Virus herpétique humain de type 7)
HLA : Human Leukocyte Antigen (Antigène des leucocytes humains)
HSV 1 et 2 : Herpès Simplex Virus de type 1 et 2
HTA : Hypertension Artérielle
IG : Immunoglobuline

IgG : Immunoglobuline G
IL-2 : Interleukine-2
IL-8 : Interleukine-8
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IR : Insuffisance Rénale
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IV : Intraveineuse
LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LDH : Lactates Déshydrogénase
LSN : Limite Normal Supérieure
MAE : Myocardite Aiguë à Eosinophiles
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI : Membres Inférieurs
NET : Nécrolyse Epidermique Toxique
NFS : Numération de la Formule Sanguine
NIRs : Non-Immediate allergic Reactions
OMI : Œdème des Membres Inférieurs
PA : Paquet-Année
PAL : Phosphatase Alcaline
PCR : Polymerase Chain Reaction
PEAG : Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée
PNE : Polynucléaire Eosinophile
PNN : Polynucléaire Neutrophile
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RGO : Reflux Gastro-Œsophagien
SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique
SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline
SCAR : Severe Cutaneous Adverse Reactions to drugs
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SEP : Sclérose En Plaques
SHR : Syndrome Hémophagocytaire Réactionnel
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SJS : Syndrome de Stevens-Johnson

TCR : T-cell receptor (Récepteur de lymphocyte T)

TH1 : T Helper 1

TPO : Thyroïde Peroxydase ou Thyroperoxydase

TS : Tentative de Suicide

TSH : Thyroid Stimulating Hormon

Ttt : Traitement

UPJV : Université de Picardie Jules Vernes

VHA : Virus de l'hépatite A

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VZV : Varicelle Zona Virus

INTRODUCTION

Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments sont des effets indésirables imprévisibles qui touchent 7% de la population générale et qui peuvent entraîner des complications sévères nécessitant une prise en charge la plus optimale et rapide possible. Le problème réside dans le fait que l'on dénombre beaucoup de manifestations cliniques pour l'hypersensibilité médicamenteuse et que le diagnostic est parfois complexe. En effet, il est indispensable de faire la différence entre une allergie et une hypersensibilité non allergique, puisqu'en cas d'hypersensibilité, le patient peut bien souvent prendre d'autres médicaments de la même famille alors qu'en cas d'allergie, les autres traitements alternatifs sont plus restreints, ce qui rend le choix thérapeutique plus difficile. Heureusement, seuls 10% des patients hypersensibles aux traitements médicamenteux, y sont allergiques. [1]

L'apparition des premiers antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital) dans les années 1940 a provoqué la survenue de cas de lymphadénopathies postulées évoquant une étiologie lymphomateuse. Puis, sept cas similaires sont apparus en 1959 que l'on appela alors pseudolymphomes médicamenteux. Un autre changement de nom est adopté suite à l'émergence de nouveaux cas similaires, liés à la prise de traitements anticonvulsivants associés à un rash cutané et un état fébrile. On parle alors de syndrome d'hypersensibilité aux antiépileptiques (AHS ou Anticonvulsivant Hypersensitivity Syndrome). Cependant, on a observé cette symptomatologie avec l'utilisation d'autres classes de médicaments, comme les sulfamides, les antirétroviraux, la minocycline, l'allopurinol... rendant la dénomination originale inappropriée. Un nouveau nom parfois encore utilisé actuellement par la communauté japonaise principalement, fut alors proposé : le syndrome d'hypersensibilité induit par les médicaments (DiHS ou Drug-induced Hypersensitivity Syndrome). Et enfin, le terme DRESS ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms est adopté en 1996 dans le but de préciser qu'une éosinophilie est généralement associée à l'atteinte cutanée ainsi que des symptômes systémiques. Puis la signification du R dans le sigle DRESS est passée de « Rash » à « Reaction » pour prendre en compte le fait qu'une éruption cutanée n'est pas systématique dans ce syndrome. Ce terme semble être le plus retenu actuellement, bien que l'éosinophilie ne serait retrouvée que dans 60 à 90% des cas et ne s'observerait pas avec tous les médicaments. Ce syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse a été découvert il y a de nombreuses années, mais reste encore trop méconnu dans la communauté médicale. [2]

Pourtant, ces derniers temps, plusieurs cas de DRESS syndromes ont été notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), mais peu de professionnels de santé sont au courant de la gravité de cette toxidermie. Les cas déclarés de DRESS syndrome au CRPV d'Amiens sont au nombre de 39 et représentent 1,75% par rapport aux 2 222 cas de DRESS enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). De nombreux médecins généralistes ont encore des difficultés à identifier cette pathologie par rapport aux spécialistes comme les allergologues ou dermatologues qui sont amenés à la rencontrer plus fréquemment à l'hôpital, et plus le retard dans le diagnostic est important, plus les conséquences seront graves. C'est pourquoi, il est primordial d'informer les médecins traitants et autres professionnels de santé pour qu'en cas de doute sur le diagnostic d'un de ces syndromes, ils communiquent avec l'hôpital pour avoir un avis spécialisé et permettre d'éviter des complications pouvant aller jusqu'au décès.

Heureusement, plusieurs publications sur ce sujet voient le jour et permettent de faire avancer sa diffusion au public. C'est également mon but en réalisant cette thèse sur ce sujet puisque cette pathologie engendre une mortalité assez élevée (10 à 20%) [3], et souvent une prise en charge en service de réanimation dans les cas les plus graves.

Ce mémoire débutera par la présentation et l'explication de ce qu'est le DRESS syndrome. Nous exposerons donc dans cette première partie la définition, les données épidémiologiques, les signes cliniques et biologiques de ce syndrome. Nous verrons comment établir son diagnostic et quels sont les diagnostics à différencier pour cette pathologie, ainsi que la physiopathologie de cette atteinte, l'évolution et les complications liées à celle-ci, les médicaments incriminés et les traitements à mettre en place. Enfin, dans une deuxième partie, nous traiterons des cas de DRESS syndromes déclarés au CRPV d'Amiens depuis l'année 2008 pour comprendre le profil type d'un patient atteint de DRESS syndrome et le comparer aux données de la littérature précédemment étudiées.

PARTIE 1 : Le DRESS syndrome

I. Définition

C'est une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse ou toxidermie survenant après la prise, sur une période de 2 à 8 semaines voire plus, de certains médicaments bien connus comme les antiépileptiques, l'allopurinol (Zyloric[®]), les tétracyclines, les macrolides... Ce mécanisme, faisant entrer en jeu des réponses immunologiques, est donc retardé, plutôt rare, sévère et potentiellement mortel. Son évolution peut être constante ou compliquée d'une ou plusieurs rechutes malgré l'arrêt de la molécule mise en cause. [4], [5]

Des signes systémiques comme une fièvre élevée, une éruption cutanée généralisée, des adénopathies diffuses, des troubles hématologiques de type éosinophilie, lymphocytose ou un syndrome mononucléosique et une atteinte des viscères provoquant une hépatite, néphrite, pneumopathie interstitielle, péricardite ou myocardite, permettent d'identifier ce syndrome. C'est d'ailleurs cette atteinte viscérale qui aide à différencier le DRESS syndrome par rapport aux autres réactions d'hypersensibilité médicamenteuse retardée comme le syndrome de Stevens Johnson (SJS), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell. Enfin, chez certaines personnes, des réactivations des virus herpès (HHV-6 : virus herpétique humain de type 6, HHV-7 : virus herpétique humain de type 7, EBV : Epstein Barr virus et CMV : cytomégalovirus) sont présentes. [6], [7]

II. Epidémiologie

1. Epidémiologie descriptive

L'incidence du DRESS syndrome est estimée entre 1 cas pour 1 000 à 10 000 expositions avec la prise de traitements antiépileptiques ou de sulfamides. La mortalité induite par ce syndrome avoisine les 10% mais peut aller jusqu'à 20% parfois, ce qui est élevé et pourrait être évitable par une prise en charge plus rapide du patient. [8] Une étude réalisée en Thaïlande par l'équipe d'*Hiransuthikul et al.* sur une période de 10 ans de janvier 2004 à décembre 2014, a permis de mettre en évidence une prévalence globale de 9,63 cas pour 100 000 patients hospitalisés. [6]

2. Epidémiologie analytique

Une origine afro-américaine, antillaise et un antécédent familial ou personnel de DRESS syndrome sont des facteurs de risques liés au patient qui sont identifiés ou suspectés d'induire ce syndrome. Un lien étroit entre certains types de complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) et le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à certains médicaments tels que l'allopurinol (Zyloric[®]), la carbamazépine (Tégréto[®]), l'abacavir (Ziagen[®], Kivexa[®]...), la sulfasalazine (Salazopyrine[®]) existe. [5] D'autres facteurs de risque tels que l'immunodépression (infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), traitement par les corticoïdes...), les cancers, l'auto-immunité (lupus) et des posologies de médicaments élevées peuvent provoquer cette toxidermie retardée. Le phénotype acétyleur lent, c'est à dire les personnes avec une activité N-acétyltransférase diminuée gênant la détoxification des métabolites actifs de certains médicaments, est présent chez 90% des personnes atteintes de DRESS syndrome associé à la prise de sulfamides. [9] Les adultes ont un risque plus accru de développer ce syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse que les enfants.

III. Signes cliniques

Il est possible que les manifestations cliniques ne soient pas toutes présentes au début du diagnostic et qu'elles apparaissent dans un deuxième temps au cours de l'évolution. En effet, le tableau est variable pour chaque patient. La fièvre est habituelle et l'atteinte cutanée serait constante. L'hyperéosinophilie transitoire n'est présente que dans 60 à 90% des cas et les adénopathies ne sont présentes que dans environ 50% des cas. En revanche, le DRESS syndrome implique systématiquement l'atteinte d'un organe interne. [10]

1. Symptômes généraux

Les patients présentent généralement une altération de l'état général, comme lors d'une infection virale, caractérisée par une fièvre élevée allant de 38,5 à 40°C évoluant par pics ; une sensation de malaise et une pharyngite inauguralement. Puis, un œdème du visage et du cou, ainsi que des polyadénopathies volumineuses situées sur au moins 2 sites différents apparaissent chez la personne et laissent place à des atteintes cutanées. [11] L'œdème est un signe annonciateur du diagnostic, il peut être très prononcé jusqu'à défigurer le patient et se produit chez environ 25% des patients. Des démangeaisons sont parfois observées chez certaines personnes. [12]

2. Atteintes cutané-muqueuses

L'atteinte cutanée se manifeste sous la forme d'un exanthème très inflammatoire, polymorphe qui varie d'un patient à un autre et comprend des lésions morbilliformes, scarlatiniformes, urticariennes, eczématiformes ou maculo-papuleuses voire plus rarement vésiculo-bulleuses ou purpuriques. Ce rash est généralement présent sur plus de 50% de la surface corporelle, mais plus rarement, il peut aller jusqu'à l'érythrodermie c'est à dire une atteinte > 90% de la surface corporelle. Le visage, le haut du tronc et les membres supérieurs sont initialement affectés, puis l'atteinte se propage aux membres inférieurs. Une desquamation, une infiltration cutanée et des pustules non folliculaires sont fréquemment retrouvées. [11] Les muqueuses sont très peu atteintes (moins de 10%) et la manifestation clinique sera plutôt discrète telle que : une chéilite, des érosions aphtoïdes buccales ou génitales ou une conjonctivite.

Cette atteinte survient typiquement de 2 à 8 semaines après la première prise de médicament impliqué dans le DRESS syndrome. La guérison de cette éruption est très lente jusqu'à plusieurs semaines voire plusieurs mois et avec de fréquentes récurrences. (cf. figure 1) [13]



Figure 1 : Lésions retrouvées chez des patients atteints de DRESS syndrome : (A) Eruption cutanée morbilliforme (B) Infiltration cutanée généralisée (C) Œdème du visage (D) Exanthème confluent et infiltré (E) Lésions purpuriques (F) Desquamation de type psoriasis (G) Pustules non folliculaires (H) Lésions atypiques (I) Chéilite [13]

3. Atteintes viscérales et lymphatiques

Les atteintes viscérales signent la gravité du DRESS syndrome. L'atteinte hépatique est la plus fréquente (> 80% des cas) et se caractérise par une cytolyse ou une cholestase. Une atteinte rénale de type néphropathie interstitielle peut également survenir. Les organes pulmonaires et cardiaques, s'ils sont touchés, sont souvent responsables du décès de la personne à cause d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou d'une myocardite par exemple. [4], [5]

IV. Signes biologiques

1. Atteintes hématologiques

La lymphopénie, leucopénie ou leucocytose sont les premiers signes biologiques qui apparaissent, mais elles ne sont pas souvent détectées, car elles surviennent plusieurs jours avant l'installation du DRESS syndrome. [14] La thrombocytopénie peut aussi apparaître dans les premiers stades de la maladie. [4] Un syndrome mononucléosique (cf. figure 2) associé à une hyperlymphocytose atypique avec présence de nombreux lymphocytes hyperbasophiles (50 à 60%) est fréquent. [2]

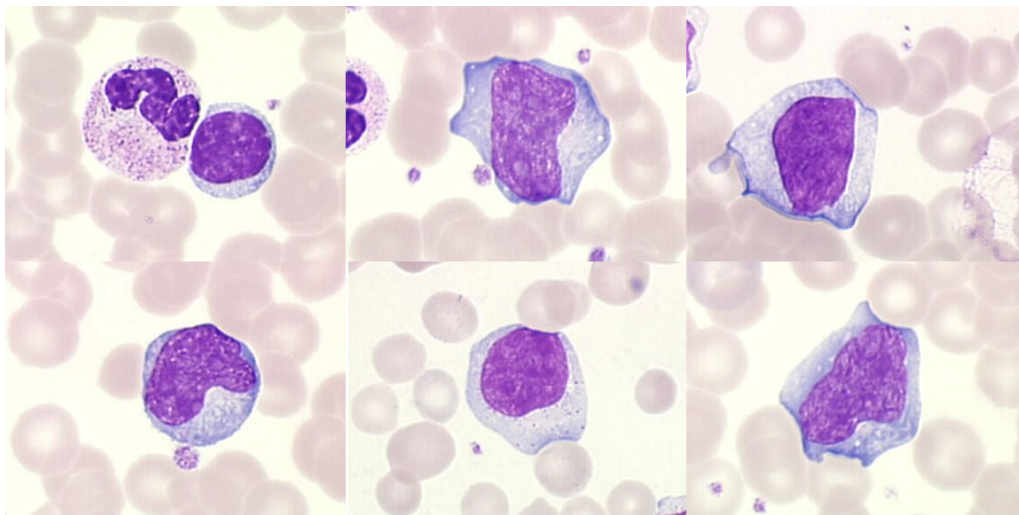


Figure 2 : Frottis sanguin d'un syndrome mononucléosique [15]

Une monocytose peut être retrouvée et sera mise en évidence par un frottis sanguin. L'hyperéosinophilie est l'atteinte hématologique majeure et caractéristique du DRESS syndrome, elle est présente dans 70 à 80% des cas. Elle se situe habituellement entre 1 500 et 5 000 cellules/mm³, on parle d'hyperéosinophilie modérée. Mais, on peut retrouver une

hyperéosinophilie légère, c'est à dire entre 500 et 1 500/mm³, voire même une hyperéosinophilie sévère pouvant atteindre jusqu'à 20 000/mm³. Et enfin, dans de rares cas, l'hyperéosinophilie peut être absente. [5] L'hyperéosinophilie (cf. figure 3) peut caractériser l'implication d'organes internes avec des infiltrats pulmonaires.

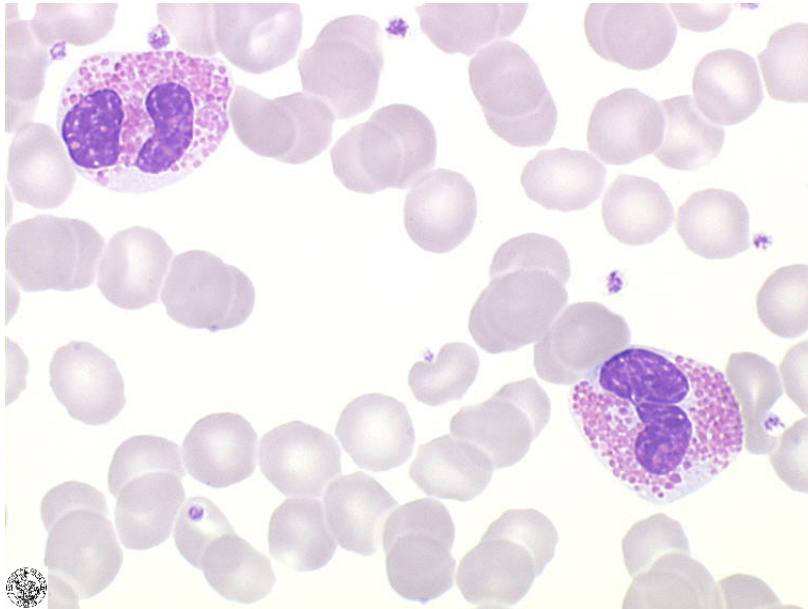


Figure 3 : Hyperéosinophilie franche [16]

2. Autres anomalies biologiques

Une hypogammaglobulinémie, une augmentation des paramètres inflammatoires comme la vitesse de sédimentation et la protéine C réactive sont retrouvées. Puis, des perturbations biologiques en rapport avec les défaillances viscérales du DRESS apparaissent. [17], [18]

L'atteinte hépatique va de la cytolyse hépatique, qui est le trouble le plus fréquent (environ 80%) jusqu'à l'insuffisance hépatocellulaire qui est la cause de mortalité la plus recensée dans le DRESS syndrome. En cas de cytolyse hépatique, les transaminases augmentent jusqu'à 10 fois la normale et le taux de lactate déshydrogénase (LDH) est aussi élevé. Une cholestase est souvent associée à la cytolyse, avec une élévation du taux de phosphatases alcalines (PAL) et de gammaglutamyl transpeptidase (GGT). Une augmentation de la bilirubine est souvent le signe d'une perturbation hépatique ou peut-être en rapport avec une hémolyse seule ou associée. Une diminution du taux de prothrombine marque une forme grave d'atteinte hépatique. [17], [19], [20]

L'atteinte rénale se caractérise par une augmentation de la créatinine sanguine, de l'urée, de la kaliémie et une diminution de la clairance rénale. Une protéinurie, une hématurie microscopique et une leucocyturie peuvent être mises en évidence par un examen cytobactériologique des urines et un culot globulaire. [21], [22]

Une rhabdomyolyse peut être retrouvée sur le bilan biologique, avec élévation des créatines phosphokinases (CPK) et de la myoglobine.

L'atteinte cardiaque se manifeste par une augmentation du taux de brain natriuretic peptide (BNP), de troponine, de myoglobine et de CPK-MB. [23], [24]

V. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques cliniques et biologiques varient en fonction des groupes de chercheurs qui ont travaillé dessus. Néanmoins, il existe toujours des points de regroupement entre ces différentes méthodes d'identification.

1. Critères diagnostiques selon Bocquet

Les premiers auteurs à proposer des critères de diagnostic pour le DRESS syndrome furent *Bocquet et al.* [19] Selon ces derniers, le diagnostic est confirmé s'il existe au moins trois critères présents parmi ceux-là :

- Éruption cutanée ;
- Anomalies hématologiques comme une hyperéosinophilie $> 1\ 500/\text{mm}^3$ et/ou la présence de lymphocytes atypiques ;
- Affections systémiques avec : des adénopathies (> 2 cm de diamètre), une hépatite (élévation des transaminases d'au moins 2 fois la valeur normale), une néphrite interstitielle, une pneumonie interstitielle ou une cardite

2. Critères diagnostiques du RegiSCAR

Une équipe collaborative de chercheurs multinationaux a été créée en 1988 pour étudier les SCARs (Severe cutaneous adverse reactions to drugs) ou réactions cutanées indésirables sévères aux médicaments. Cette équipe est composée de dermatologues, épidémiologistes, généticiens et immunologistes venant d'Allemagne, d'Italie, de France, d'Autriche, des Pays-Bas, du Royaume-Uni, d'Afrique du Sud et de Taïwan. Ils forment un réseau appelé

RegiSCAR qui permet de recueillir dans un registre des données cliniques détaillées et des échantillons biologiques portant sur 3 différentes SCARs dont notamment le DRESS syndrome. [25] Les critères du groupe RegiSCAR (cf. tableau 1) sont plus détaillés et permettent d'attribuer des points en fonction de la présence ou non de symptômes clinico-biologiques chez le patient, et ainsi de distinguer les DRESS confirmés, probables, possibles et absents.

Voici les critères et les points attribués en fonction de ces derniers dans le tableau ci-dessous :

| Score | -1 | 0 | 1 | 2 | Minimum | Maximum |
|--|-------|-------|---------------|----------------|---------|---------|
| Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ | Non/U | Oui | | | -1 | 0 |
| Polyadénopathies | | Non/U | Oui | | 0 | 1 |
| Éosinophilie | | Non/U | | | 0 | 2 |
| Éosinophilie | | | 0,7-1,499 G/L | $\geq 1,5$ G/L | | |
| Éosinophilie, si leucocytes < 4 G/L | | | 10-19,9% | $\geq 20\%$ | | |
| Lymphocytes atypiques | | Non/U | Oui | | 0 | 1 |
| Atteinte cutanée | | | | | -2 | 2 |
| Étendue de l'exanthème (% surface cutanée) | | Non/U | $\geq 50\%$ | | | |
| Exanthème évocateur de DRESS | Non | U | Oui | | | |
| Biopsie cutanée en faveur du DRESS | Non | Oui/U | | | | |
| Atteinte viscérale | | | | | 0 | 2 |
| Foie | | Non/U | Oui | | | |
| Rein | | Non/U | Oui | | | |
| Poumon | | Non/U | Oui | | | |
| Muscle/cœur | | Non/U | Oui | | | |
| Pancréas | | Non/U | Oui | | | |
| Autre organe | | Non/U | Oui | | | |
| Régression ≥ 15 jours | Non/U | Oui | | | -1 | 0 |
| Évaluation d'autres causes | | | | | | |
| Facteurs antinucléaires | | | | | | |
| Hémocultures | | | | | | |
| Sérologie VHA/VHB/VHC | | | | | | |
| Chlamydia/Mycoplasma | | | | | | |
| Si non positif ou ≥ 3 négatif | | | Oui | | 0 | 1 |
| Score total | | | | | -4 | 9 |

Tableau 1 : Critères de notation pour le score RegiSCAR : U signifie non connu, VHA : virus de l'hépatite A, VHB : virus de l'hépatite B et VHC : virus de l'hépatite C [26]

Cet outil recense les symptômes que l'on observe le plus au cours des DRESS répertoriés dans la littérature et donne un score à chaque signe clinique, biologique ou chronologique présenté par le patient. Le total de ce score pronostique compris entre 0 et 9, permet de déterminer la probabilité du diagnostic de DRESS, dont l'interprétation est la suivante [27] :

- Un score inférieur à 2 signifie que le DRESS est exclus ;
- Un score compris entre 2 et 3 équivaut à un possible DRESS ;
- Un score compris entre 4 et 5 indique un probable DRESS ;
- Un score supérieur à 5 confirme le diagnostic de DRESS.

C'est ce score qui est le plus utilisé par la communauté scientifique pour déterminer un DRESS, car il est le plus complet et permet de valider le diagnostic de façon quasi certaine.

3. Critères diagnostiques des chercheurs japonais

Les auteurs japonais ont établi d'autres critères diagnostiques pour le DRESS syndrome et le nomment DiHS. Les critères pris en compte sont [28], [29] :

- Éruption maculo-papuleuse se développant plus de 3 semaines après l'introduction d'un médicament ;
- Symptômes cliniques perdurant encore 2 semaines après l'arrêt du médicament incriminé ;
- Fièvre supérieure à 38°C ;
- Augmentation des transaminases (alanine aminotransférase (ALAT) > 100 UI/L) ou autres atteintes viscérales ;
- Anomalies leucocytaires (leucocytes > 11 000/mm³ ou lymphocytes atypiques > 5% ou hyperéosinophilie > 1 500/mm³) ;
- Polyadénopathies ;
- Réactivation du virus HHV-6.

Cependant, tous les critères ne sont pas retrouvés à chaque fois et cela permet de définir 2 types de DiHS : les DiHS typiques et les DiHS atypiques. En effet, la présence des 7 critères signe un DiHS typique et l'absence des deux derniers critères, que sont les polyadénopathies et la réactivation virale, indique un DiHS atypique.

VI. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques du DRESS ne sont pas totalement élucidés. Son apparition serait probablement due à une interaction complexe entre une molécule, un virus et une prédisposition génétique à un dérèglement immunitaire.

1. Théorie de réactivation des herpès virus et du HHV-6

En dehors de l'imputabilité du médicament, la réactivation virale pourrait aussi jouer un rôle dans la survenue du DRESS. En effet, plusieurs caractéristiques propres à ce syndrome en sont la preuve : l'apparition et la rémission tardive des symptômes, la possibilité d'une ou plusieurs poussées évolutives malgré le retrait du médicament en cause et l'émergence ultérieure de complications auto-immunes. [30]

De plus, les chercheurs savent depuis plusieurs années que les virus jouent un rôle dans les toxidermies puisque des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et donc étant en immunodépression sont plus sensibles au risque de développer des réactions cutanées sévères comme le SJS ou la NET. C'est ce concept qui les a orientés vers la recherche virale pour comprendre la physiopathologie du DRESS. [3]

Le tableau clinique du DRESS rassemble beaucoup de similitudes avec celui de la mononucléose infectieuse et a conduit à l'hypothèse que les virus du groupe Herpès tels que HHV-6, HHV-7, CMV, varicelle zona virus (VZV), herpès simplex virus (HSV) et EBV peuvent être des éléments déclencheurs de ce syndrome. C'est donc vers ces virus que les recherches ont été dirigées dans les années 1995. [14]

Dans la littérature, l'étude prospective de 2010 réalisée par *Picard et al.* a démontré que la réaction immunitaire responsable du DRESS était plutôt induite par des lymphocytes T dirigés contre certains virus du groupe herpès (notamment l'EBV), dont la réactivation serait due au médicament. Effectivement, sur 40 patients, 76% présentaient des réactivations des virus endogènes quiescents du groupe herpès tels que l'EBV avec 42%, l'HHV-6 avec 45% ou l'HHV-7 avec 32%. Cette étude a aussi permis de montrer que la réponse lymphocytaire T cytotoxique de type T Helper 1 (TH1) était dirigée principalement contre des antigènes viraux et non contre les médicaments. Le DRESS peut donc être assimilé à un modèle de réactions systémiques en lien avec les réactivations à herpès virus retrouvées dans d'autres cas comme les greffés d'organes ou les immunodépressifs. [31], [32]

De plus, la primo-infection ou réactivation de l'HHV-6 semble être spécifique au DRESS syndrome puisqu'elle n'est pas retrouvée au cours d'autres toxidermies sévères. Elle apparaît dans les 2 à 3 semaines après le début des signes cliniques dans la majorité des cas et est assimilée à la recrudescence des symptômes en dépit de l'arrêt du médicament incriminé. [33]

C'est en 1997 que le rôle de l'HHV-6 dans le DRESS a été décrit pour la première fois via l'observation d'une patiente d'origine laotienne ayant contracté un DRESS au phénobarbital compliqué d'un syndrome d'hémophagocytose. Les interprétations de résultats étant plus compliquées à l'époque, les chercheurs ont d'abord établi une augmentation du titre des anticorps dirigés contre HHV-6 sur plusieurs prélèvements sanguins puis les *polymerase chain reaction* (PCR) quantitatives ont révélé la fréquente réactivation d'HHV-6 lors du DRESS, ainsi que d'autres herpès virus comme EBV, CMV, HHV-7, HSV et VZV. [34] Au cours d'autres études françaises et japonaises, durant les phases évolutives ou de poussées

cliniques du DRESS, la charge virale en HHV-6 mesurée par PCR a été mise en évidence de manière significative ainsi que les taux d'immunoglobulines G (IgG) anti HHV-6. Néanmoins, il est à noter qu'une charge virale non décelable à la phase initiale ne permet pas d'exclure une infection latente par le virus HHV-6. [30], [35], [36]

Des chercheurs japonais ont effectué une recherche d'ADN viral par PCR dans quelques organes comme le foie, le liquide céphalo-rachidien et le rein qui s'est révélée positive, rendant les symptômes cliniques apparaissant au cours du DRESS liés à l'infection virale en partie. [22], [37]

La physiopathologie est encore très discutée, mais il existe deux hypothèses au sujet de la réactivation virale lors du DRESS selon *Criado et al.* et *Descamps et al.* [14] :

- Le médicament ou leurs métabolites pourraient agir indirectement en induisant une immunodépression qui déclencherait une réaction du système immunitaire en stimulant les lymphocytes T de manière *in vitro* contre un haptène contenu dans leur structure. Et c'est cet haptène qui pourrait agir directement en favorisant une augmentation de la réplication virale. Cependant, les mécanismes et rôles de la réponse des lymphocytes T spécifiques du médicament responsable chez les patients DRESS n'ont pas été élucidés et des recherches supplémentaires sont maintenant nécessaires pour mieux comprendre le rôle des médicaments inducteurs sur l'apparition et l'amplification de la réponse immunitaire anti-HSV. (cf. figure 4)
- La réactivation virale serait présente au début, mais sans être cliniquement apparente. Cette réactivation virale active serait la cause des manifestations cliniques du DRESS et serait caractérisée par une augmentation du titre d'anticorps contre l'HHV-6 apparaissant 2 à 4 semaines après la survenue des symptômes, ainsi que par une quantité importante d'ADN d'HHV-6 dans le sérum des patients. De plus, les poussées évolutives telles qu'hépatite, lymphopénie, érythème maculo-papuleux étaient liées à la détection de l'ADN d'HHV-6 dans le sang périphérique, suggérant que la réactivation virale contribuait à la sévérité du DRESS.
(cf. figure 4)

L'équipe de *Mardivirin et al.* a montré qu'un haptène contenu dans la carbamazépine, le valproate de sodium et l'amoxicilline peut induire une réactivation virale et une réplication d'HHV-6. [38], [39]

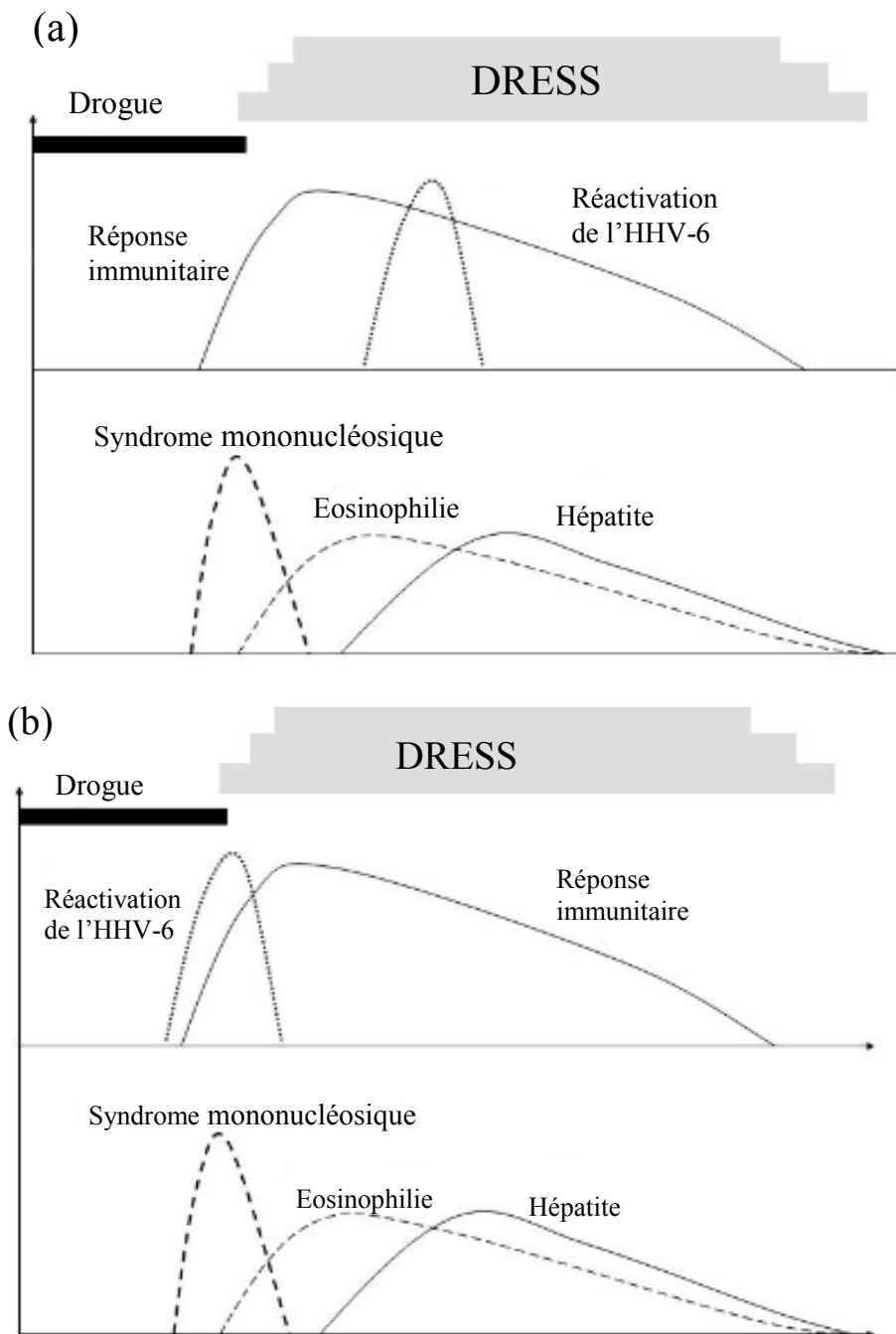


Figure 4 : Schéma des hypothèses possibles au cours du DRESS : (a) la réactivation d'HHV-6 est la conséquence de la réaction immunitaire ou (b) la réactivation de l'HHV-6 est la cause des manifestations cliniques du DRESS [40]

2. Interaction avec le médicament

a. La théorie des haptènes

L'hypothèse, la plus utilisée pour expliquer les réactions immuno-allergiques aux médicaments, est la théorie des haptènes. Ce sont des petites molécules de faible poids moléculaire non immunogènes, mais qui deviennent antigéniques lorsqu'elles se lient de

façon covalente à une protéine porteuse appelée « carrier » comme par exemple l'albumine. Le complexe protéine-haptène est attiré par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et seront exprimés à la surface de ces CPA en association avec des molécules HLA du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou II. (cf. figure 5) Le complexe HLA/haptène est présenté aux lymphocytes T naïfs via leur récepteur de lymphocyte T (TCR), qui est à l'origine de différents types de réponses immunitaires, en fonction du type de molécules HLA exprimées sur les CPA et du milieu de cytokines environnantes. Puis, en cas de contact cutané ultérieur avec le même médicament, ces lymphocytes seront responsables du déclenchement d'une réaction inflammatoire cutanée spécifique d'haptène. [14], [41]

Par exemple, la pénicilline se lie facilement à des acides aminés et en particuliers aux résidus de lysine. [42]

b. La théorie des pro-haptènes

Certains médicaments ne pourront pas effectuer de liaisons covalentes avec des protéines ; ils nécessitent une métabolisation pour devenir immunogènes ; on parle alors de pro-haptènes. Cette bio-activation se fera via les cytochromes P450 et sera habituellement suivie d'une bio-inactivation. La formation de métabolites réactifs est modulée de façon à être favorisée ou freinée par les facteurs génétiques et/ou environnementaux qui entreront en jeu. Ces métabolites actifs pourront alors se fixer sur des protéines, changer leur structure et devenir par conséquent immunogènes pour être assimilés à des haptènes. Les pro-haptènes donneront surtout lieu à des réactions immunitaires de type T ou B. (cf. figure 5) [14], [41]

Un exemple classique est le sulfaméthoxazole qui forme un haptène après avoir été métabolisé en un composé réactif. Il est important de noter que ni l'haptène, ni le pro-haptène n'ont nécessairement besoin de subir une transformation pour devenir antigénique. [42]

c. La théorie du « signal de danger »

Ce concept est associé à la théorie des haptènes. En effet, pour que le métabolite réactif se comporte comme un haptène et génère une réaction immunitaire, il est nécessaire que les CPA reçoivent des signaux activateurs issus de cellules stressées ou lésées. Cette réponse immune dirigée contre un antigène dérivé d'un médicament requiert donc la présence de signaux co-stimulateurs et de cytokines qui propagent et déterminent le type de réponse. (cf. figure 5) [43]

Le signal de danger peut provenir de plusieurs facteurs qui sont [3] :

- La génétique et la pharmacogénétique ;
- Des facteurs immunologiques comme un lupus systémique, une infection par le VIH, une corticothérapie au long cours... ;
- La production de métabolites toxiques liés aux médicaments ;
- Un stress oxydatif à cause de virus, d'une radiothérapie, de médicaments ou coups de soleil ainsi que d'une réduction des défenses antioxydantes ;
- L'accumulation des métabolites actifs.

d. Le P-I concept

Le « P-I concept » signifie « Pharmacological Interaction of drugs with immune receptor » et est un modèle de stimulation des lymphocytes T défini par le chercheur *Pichler* et son équipe en 2007. Il représente une voie de présentation non conventionnelle qui contredit l'idée initiale selon laquelle la capacité de stimulation immunitaire de la plupart des produits chimiques et des médicaments peut être prédite par leur réactivité aux protéines. En effet, les médicaments chimiquement inertes, qui sont incapables de se lier de façon covalente aux peptides ou aux protéines peuvent néanmoins activer certains lymphocytes T sans présentation antigénique par la CPA, s'ils s'insèrent avec une affinité suffisante auprès des molécules du CMH ou du TCR (cf. figure5). Il n'y aurait donc plus forcément de fixation sur un « carrier », puisque l'interaction avec liaison non covalente suffirait à mettre en place la réponse immune. Cette manifestation peut apparaître dès la première prise médicamenteuse puisque qu'aucune sensibilisation préalable n'est nécessaire. Ces processus immunitaires sont associés à des niveaux élevés de cytokines et à une expression accrue du CMH et des molécules co-stimulantes. [42] [44]

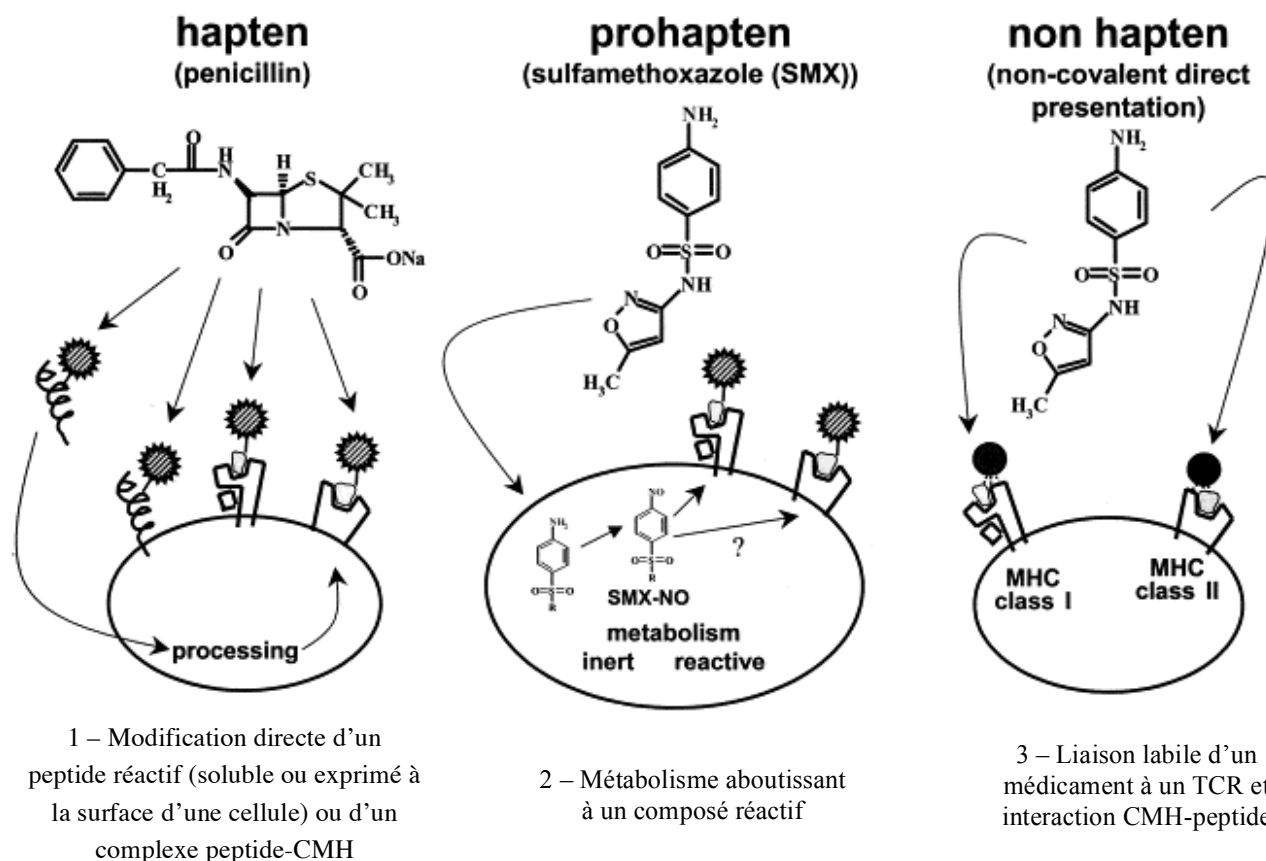


Figure 5 : Les théories d'haptène, de pro-haptène et PI-concept [45]

3. La prédisposition génétique

Il existe une prédisposition génétique qui joue un rôle important dans la pathogenèse du DRESS syndrome et qui explique une incidence plus élevée dans la population asiatique. Certains types de complexes majeurs d'histocompatibilité (HLA) influencent l'apparition du DRESS syndrome. En effet, les chinois et les africains porteurs d'HLA-B*5701 et d'HLA-B*5801 seront susceptibles de contracter un DRESS à l'abacavir et à l'allopurinol respectivement. C'est cette découverte qui a amené les chercheurs à modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'abacavir afin de réaliser une recherche du statut HLA-B*5701 du patient systématiquement avant de débiter le traitement pour éviter de potentiels cas de DRESS syndrome. La fréquence avec l'HLA-B*5801 et l'apparition du DRESS syndrome à l'allopurinol ont aussi été retrouvées chez les portugais. L'allèle HLA-B*1301 est, quant à lui, associé au DRESS syndrome à la sulfasalazine chez les chinois. Enfin, les européens et chinois seront susceptibles de contracter un DRESS syndrome à la carbamazépine s'ils sont porteurs d'HLA-A*3101. [4] Grâce à cette relation génétique, avant de débiter un traitement, il est recommandé, chez les populations à risque de prédisposition,

de faire une recherche du statut allélique du patient pour limiter la survenue de cette toxidermie dangereuse.

VII. Diagnostiques différentiels

1. Les toxidermies d'origine médicamenteuse

Les toxidermies regroupent les effets indésirables cutanés secondaires à l'administration par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée de médicaments et sont un problème de santé publique par leur sévérité et leur fréquence. Ces atteintes sont rares chez l'enfant, mais fréquentes chez les adultes et surtout les personnes âgées puisque leur consommation médicamenteuse est plus importante. Elles représentent environ 10% des hospitalisations et 25 à 35% des effets secondaires généraux. [46] Il est essentiel d'établir le diagnostic rapidement puisque les réactions cutanées les plus graves nécessitent une réactivité précoce, voire une hospitalisation en urgence quand le pronostic vital est en jeu. Il existe 3 principaux diagnostics différentiels du syndrome d'hypersensibilité aux médicaments que sont : le syndrome de Lyell ou la nécrolyse épidermique toxique (NET), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la pustulose éxanthématique aiguë généralisée (PEAG). Ces syndromes appartiennent à la catégorie des réactions allergiques non immédiates (Non-immediate allergic reactions ou NIRs). Le diagnostic peut s'avérer parfois réellement complexe, puisqu'il peut exister des cas de chevauchement de réactions cutanées indésirables sévères aux médicaments répondant aux critères de diagnostic de différentes SCARs.

a. La pustulose éxanthématique aiguë généralisée

La PEAG est une réaction d'hypersensibilité retardée médiée par des lymphocytes T spécifiques du médicament, avec un rôle de l'Interleukine-8 (IL-8). Cette dermatose est plutôt rare. En effet, son incidence est de 1 à 5 cas par million d'habitants et par an, avec une distribution égale dans les deux sexes. La PEAG peut survenir à tout âge, bien que son apparition chez les enfants soit inhabituelle. Elle se caractérise par une éruption brutale avec un pic fébrile intense qui est souvent responsable d'une confusion avec une infection grave. Elle se met en place en quelques heures à 4 jours voire 21 jours après le contact avec le médicament. L'érythème est scarlatiniforme, rouge vif, diffus, œdémateux, en nappe et prédomine au niveau du tronc et des plis axillaires et inguinaux... Puis, il est rapidement recouvert par des pustules millimétriques (< 2 mm), non folliculaires, blanchâtres, mais stériles (dû aux saprophytes de la peau). (cf. figure 6) Des cocardes atypiques, des vésicules et

des bulles tendues par l'œdème peuvent apparaître. Cette éruption est très prurigineuse et induit une sensation de cuisson cutanée. Il est possible que les pustules confluent et entraînent un détachement partiel de la partie superficielle de l'épiderme. La positivité du signe de Nikolsky (épiderme décollable avec aspect de linge mouillé) sur ces parties peut faire craindre une NET.

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN) et éosinophiles (PNE), ainsi qu'une hypocalcémie sont associées à cette toxidermie. Une atteinte secondaire est courante, une fois la barrière cutanée endommagée, occasionnant une insuffisance rénale fonctionnelle transitoire par déshydratation, des adénopathies périphériques et une hypoalbuminémie. Les médicaments responsables sont les pénicillines, les macrolides, la carbamazépine, les inhibiteurs calciques, la terbinafine, l'hydroxychloroquine et sont donc différents de ceux responsables du DRESS, hormis la carbamazépine. La mortalité est de 1 à 2%, mais peut atteindre jusqu'à 5%. L'évolution et la guérison sont spontanées en une dizaine de jours après arrêt des médicaments inducteurs. [47]



Figure 6 : Nappe de pustules millimétriques [48]

b. Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique

Ce sont les toxidermies les plus graves, et qui se définissent par une destruction soudaine de l'épiderme, la couche superficielle de la peau, et des muqueuses. Il existe encore une légère confusion dans la terminologie du SJS et de la NET (syndrome de Lyell), puisqu'actuellement, ces syndromes ne se distinguent que par la surface de l'épiderme

décollée. En effet, le nom de « syndrome de Lyell » est attribué aux formes les plus étendues et celui de « syndrome de Stevens-Johnson » aux formes plus réduites.

En Europe, l'incidence de la NET et du SJS réunis est de 2 cas par million d'habitants par an. Dans d'autres pays, l'incidence du syndrome de Lyell a été estimée à environ 1 cas par million d'habitants par an. En France, on recense environ 120 cas par an pour ces syndromes que l'on qualifie donc de maladies exceptionnelles et qui peuvent survenir à tout âge. Pour une personne atteinte du SIDA, l'incidence est 10 à 100 fois plus élevée que pour une personne qui ne présente aucune infection. Elle touche préférentiellement les femmes. [49]

Les atteintes se manifestent 7 à 21 jours après exposition au traitement responsable et en moyenne 10 jours environ, par des signes peu spécifiques : pharyngite, fièvre, éruptions érythémateuses, brûlures oculaires... En premier lieu, l'éruption initiale touche le visage et la partie supérieure du tronc, puis s'étend rapidement à l'ensemble du tégument atteignant principalement le tronc et la partie proximale des membres inférieurs. Le signe caractéristique de ces maladies est mis en évidence plus tard, avec des érosions muqueuses multiples, hémorragiques, des bulles cutanées et un décollement épidermique en aspect « linge mouillé » qui provoque des lambeaux d'épiderme au moindre contact. On appelle cela le signe de Nikolsky qui laisse apparaître un derme rouge suintant. (cf. figure 7) [47]

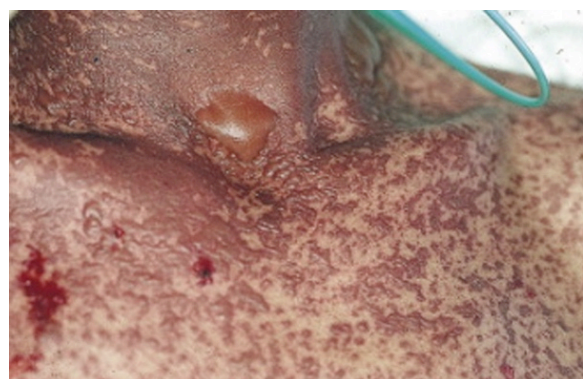


Figure 7 : À gauche, signe de Nikolsky dans la NET (épiderme décollable avec aspect de linge mouillé) et à droite bulles nécrotiques dans le SJS. Collège National des Enseignants de Dermatologie [50]

Le SJS est évoqué si moins de 10% de la couche cutanée est atteinte et que l'on retrouve des vésicules disséminées distinctes et des bulles de petite taille (cf. figure 7), ainsi que des zones de décollement par confluence limitées. La NET est évoquée si plus de 30% de la surface corporelle est touchée et qu'il y a de vastes lambeaux d'épidermes décollés mettant à nu le derme suintant rouge vif, ou qui peuvent se décoller, mais restent en place avec un aspect de linge fripé. Quand l'atteinte cutanée est comprise entre 10 et 30 % et qu'on n'arrive pas à différencier si la personne a un SJS ou une NET, on parle de syndrome de chevauchement.

Les complications sont similaires à celles observées dans les brûlures étendues, c'est à dire : déshydratation par pertes liquidiennes importantes avec risque d'insuffisance rénale organique et de défaillance cardiaque, anomalies de la réponse immune, augmentation de la consommation énergétique, surinfections graves et troubles de la thermorégulation... [46] Les atteintes viscérales sont ciblées sur l'épithélium bronchique et la trachée avec une polypnée et une hypoxie, les reins, le tube digestif, rendant parfois difficile l'alimentation du patient, et le foie. La régénération de l'épiderme est rapide, elle se fait en 10 à 30 jours, mais la personne garde souvent des séquelles telles que des troubles de la pigmentation et des cicatrices sur les muqueuses, en particulier au niveau des yeux. La mortalité moyenne de ces syndromes est d'environ 20 à 25%, et plus particulièrement de 30% pour la NET et de 5% pour le SJS par sepsis et/ou défaillance multiviscérale, et principalement par un syndrome de dépression respiratoire. [49]

Concernant les signes cliniques, le diagnostic différentiel avec le DRESS se vérifie sur l'évolution cutanée et l'atteinte des muqueuses qui est beaucoup plus faible dans le DRESS syndrome. Cependant, il est à noter que le DRESS peut évoluer en NET ou SJS. Au niveau de la biologie, l'hyperéosinophilie est rarissime à la différence du DRESS, la neutropénie quand elle est présente signe un mauvais pronostic et une lymphopénie, ainsi qu'une anémie sont fréquentes. De plus, l'atteinte viscérale est beaucoup plus prononcée dans le DRESS syndrome avec des hépatites, néphrites, pneumopathies, myocardites, méningites, pancréatites... que dans le SJS et la NET où elle est parfois absente voire quasi inexistante.

Les médicaments en cause peuvent être les mêmes que pour le DRESS syndrome : l'allopurinol, les antiépileptiques (lamotrigine, carbamazépine), les sulfamides anti-infectieux... Les mécanismes de ces syndromes sont compliqués et encore peu connus. Les chercheurs ont mis en évidence que la fixation du médicament responsable sur certaines

molécules HLA de classe I induit une cytotoxicité lymphocytaire contre des cellules épidermiques qui sont classées comme étrangères. Il reste encore à identifier tous les médiateurs chimiques comme le tumor necrosis factor (TNF) à l'origine de l'amplification violente et diffuse de l'apoptose.

2. Les pathologies infectieuses

Les primo-infections bactériennes à *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* peuvent prendre l'aspect d'un DRESS syndrome. [5]

Le DRESS syndrome peut mimer une infection virale aiguë comme la primo-infection du VIH, du CMV, de l'EBV, du HHV-6 et des virus des hépatites A, B, C et E. Or, nous avons vu plus haut que certains de ces virus entraînent dans la physiopathologie et le développement du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou qu'ils étaient même des facteurs favorisant la survenue d'un DRESS syndrome donc, il est indispensable de rechercher ces primo-infections virales pour exclure ces diagnostics différentiels. [51]

Quelques infections fongiques peuvent être assimilées à un DRESS syndrome chez les patients immunodéprimés. En effet, l'éruption causée par ces infections cryptogamiques est érythémateuse avec des papules et se localise essentiellement au niveau des membres supérieurs et inférieurs, ainsi qu'au tronc. Elle évolue souvent en lésions hémorragiques, purpuriques ou ulcéraives qui sont fréquemment présentes dans le syndrome d'hypersensibilité aux médicaments. A la différence du patient immunocompétent, chez qui les affections dues aux champignons sont généralement situées au niveau des plis et ne peuvent donc pas être rapprochées à un DRESS syndrome. [50]

3. Autres pathologies

a. La maladie sérique

La maladie sérique est une réaction généralisée d'hypersensibilité semi-retardée de type III, liée à la production d'anticorps anti-antigènes exogènes formant des complexes immuns, via le complément, qui vont circuler dans le sang et se déposer dans les tissus. Elle survient à la suite d'une injection du sérum animal antidiphthérique, antitétanique, antirabique ou bien à la suite de la prise de certains médicaments. Elle se manifeste par un rash cutané fugace que l'on peut assimiler à celui de la rougeole et par un prurit intense. Un œdème apparaît fréquemment

au point d'injection, puis les autres symptômes sont de la fièvre, des arthralgies, une protéinurie, une hypertrophie des ganglions lymphatiques et une activation du complément. [53]

La maladie du sérum se développe 7 à 10 jours après le contact avec la substance reconnue comme antigène, mais peut être retardée jusqu'à 3 semaines voire un mois. Elle est rarement sévère, mais peut causer beaucoup d'inconfort au patient.

Les médicaments communément impliqués sont [54] :

- Les sulfamides antibactériens : sulfaméthoxazole + triméthoprime (Bactrim[®]), sulfadiazine (Adiazine[®]), sulfaméthizol (Rufol[®]) ;
- Les β -lactamines : céfaclor (Alfatil[®]), amoxicilline (Clamoxyl[®]), amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin[®]), cloxacilline (Orbénine[®]), cefpodoxime (Orelox[®]), céfuroxime (Zinnat[®]) ;
- La carbamazépine (Tégréto[®]) ;
- Le bupropion (Zyban[®]) ;
- L'infliximab (Remicade[®]).

Cette pathologie guérit généralement de manière spontanée en 1 à 2 semaines, mais il est toutefois recommandé de consulter son médecin. Chez les patients qui n'ont pas d'atteinte viscérale, le pronostic de cette maladie est bon. [55]

b. Le lupus médicamenteux

Le 1^{er} cas de lupus induit par les médicaments a été décrit en 1945 chez un patient traité par sulfadiazine. Depuis cet événement, la fréquence de ces derniers n'a cessé de s'accroître puisque de plus en plus de nouveaux médicaments ont été commercialisés ces dernières années. Actuellement, la prévalence et l'incidence des lupus médicaments aux Etats-Unis sont estimées entre 0,5 à 2,5 cas pour 100 000 habitants et 15 000 à 20 000 cas par an, respectivement. Quant à la France, aucune étude n'a été réalisée pour la prévalence de cette pathologie, mais les chercheurs ont pu évaluer que 5 à 10% des lupus sont d'origine médicamenteuse. [56]

Le lupus est une maladie chronique, auto-immune caractérisée par une hyperactivité du système immunitaire, impliquant les lymphocytes qui sont alors anormalement dirigés contre les organes de notre corps tels que les articulations, la peau, le cœur, le rein, le cerveau...

Le lupus érythémateux disséminé est la forme la plus habituellement observée au cours des lupus induits. Ces derniers ont une expression clinique moins sévère que d'autres types de lupus et se manifestent par différents symptômes :

- Une altération de l'état général apparaît de manière brutale ou progressive avec de la fatigue, fièvre et un amaigrissement ;
- Des arthralgies et myalgies sont fréquentes, voire des arthrites et sont parfois les seules manifestations retrouvées dans la pathologie ;
- Des manifestations cutanées à type de purpura, papules érythémateuses, vascularites, rash maculaire, alopecie... ;
- De légères atteintes viscérales excluant des formes graves touchant le système nerveux central et/ou le rein ;
- Un syndrome inflammatoire, une leucopénie, une thrombopénie et une anémie modérée ;
- La présence d'auto-anticorps antinucléaires d'aspect homogène et de spécificité anti-histone (anti-H2A, anti-H2B et anti-ADN).

Cette maladie apparaît un mois à plusieurs années après le début du traitement responsable. Les lupus induits peuvent être divisés en quatre groupes selon le degré d'imputabilité de l'agent médicamenteux en cause. [56] Le premier groupe rassemble les médicaments, dont l'origine iatrogène est bien établie. Ce sont les substances suivantes :

- Chlorpromazine (Largactil[®]), isoniazide (Rimifon[®]), méthildopa (Aldomet[®]), minocycline (Mynocine[®]), quinidine (Quinimax[®])...

Le deuxième groupe comprend les médicaments fortement susceptibles d'induire un lupus. Nous y retrouvons les agents thérapeutiques suivants :

| | |
|------------------------|---|
| Des antithyroïdiens | propylthiouracil (Propylex [®]) |
| Des antiépileptiques | carbamazépine (Tégrétol [®]), éthosuximide (Zarontin [®]), phénytoïne (Dihydan [®]) et acide valproïque (Dépakine [®] et ses dérivés) |
| Des β -bloquants | acébutolol (Sectral [®]), aténolol (Ténormine [®]), métoprolol (Seloken [®]), propranolol (Avlocardyl [®]), sotalol (Sotalex [®]) |
| Interféron α | Roféron [®] , Pegasys [®] |
| Interféron β | Avonex [®] , Plegridy [®] , Betaferon [®] , Rebif [®] |
| Des statines | atorvastatine (Tahor [®]), fluvastatine (Lescol [®]), simvastatine (Zocor [®]) |
| Des AI intestinaux | sulfasalzine (Salazopyrine [®]), mésalazine (Pentasa [®]) |
| Autres médicaments | allopurinol (Zyloric [®]), hydrochlorothiazide (Esidrex [®]), terbinafine (Lamisil [®]) |

Le troisième groupe regroupe de nombreuses substances pharmacologiques ayant fait l'objet de publications isolées. Il y a par exemple, les médicaments suivants :

- Clonidine (Catapressan[®]), griséofulvine (Griséfuline[®]), léflunomide (Arava[®]), lithium (Téralithe[®]), nitrofurantoïne (Furadantine[®]), rifampicine (Rifadine[®], Rimactan[®]), tétracycline (Tétralysal[®]), captopril (Lopril[®])...

Enfin, le quatrième groupe concerne les médicaments récemment rapportés comme inducteurs de lupus et est régulièrement actualisé. Nous y classons les agents toxiques suivants :

- Bupropion (Zyban[®]), clobazam (Urbanyl[®]), clozapine (Leponex[®]), lisinopril (Zestril[®]);
- Les anti-TNF α : étanercept (Enbrel[®]), infliximab (Remicade[®]), adalimumab (Humira[®]).

Les symptômes disparaissent de quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du médicament, alors que les anomalies biologiques peuvent persister plusieurs mois. [57]

VIII. Evolution et complications

1. Evolution du DRESS

Généralement, quand le diagnostic est formulé à temps et la substance médicamenteuse arrêtée, la guérison sans séquelle est l'évolution la plus courante du DRESS. Cette résolution se fait de manière spontanée, sans traitement, en 10 à 15 jours. [5] Cependant, dans 25% des cas, les signes cliniques peuvent persister plusieurs semaines malgré l'arrêt du médicament responsable. En effet, une des grandes caractéristiques du DRESS, comparé aux autres toxidermies, est la poursuite de l'évolution pendant quelques mois à un an même après l'arrêt du médicament inducteur. Cette évolution est entrecoupée de rémissions et de rechutes cliniques et biologiques avec apparition d'atteintes viscérales, possiblement expliquées par les réactivations virales. [30] Ces poussées évolutives peuvent apparaître lors de la décroissance de la corticothérapie, qui doit être progressive, et même en absence d'une nouvelle prise médicamenteuse. Une hyperleucocytose, une hémorragie digestive, une tachycardie, une coagulopathie, une tachypnée ou un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) sont des facteurs associés à un mauvais pronostic. Des chercheurs ayant réalisé une étude sur le DRESS syndrome ont mis en évidence qu'une évolution fatale était observée dans 2 à 10% des cas et le plus souvent survenait à la suite d'une hépatite fulminante. [11]

Il est sûr que la suppression de la substance responsable n'est pas une garantie en vue d'une évolution spontanément favorable et sans séquelle, mais la poursuite du médicament incriminé est, quant à elle, dramatique. D'ailleurs, la mauvaise identification du DRESS peut amener à la poursuite du médicament de manière prolongée et peut provoquer des cas beaucoup plus lourds pouvant aller jusqu'au décès.

2. Complications cardiaques

La myocardite due au DRESS syndrome est rare mais peut être létale dans 55% des cas. [23] Cette atteinte cardiaque peut se déclarer et persister plusieurs mois après l'arrêt du médicament responsable et la régularisation des bilans biologiques. Les patients touchés par cette altération cardiaque présentent généralement un dysfonctionnement ventriculaire gauche et des modifications électrocardiographiques. Les chercheurs ont mis en évidence deux formes de myocardites dans le DRESS syndrome qui sont :

- Une myocardite aiguë à éosinophiles (MAE) qui est définie par la présence d'un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles, ainsi que des lésions nécrotiques au niveau du myocarde. Pour soulever ce diagnostic, il faut réaliser très rapidement des biopsies endomyocardiques pour se rendre compte de l'affection histologique des tissus. De plus, l'évocation du diagnostic a lieu devant l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque, en l'absence de maladie coronarienne ou valvulaire évolutive. Seule une instauration de corticoïdes démarrée précocement et à dose intense permet de lutter contre l'évolution fréquente vers le décès. [58] Cette forme entraîne notamment une détérioration rapide chez les patients avec un taux de mortalité élevé de plus de 50%. [59]
- Une myocardite allergique peut résulter d'une réaction allergique ou de la toxicité de certains vaccins ou médicaments tels que les β -lactamines, les sulfonamides, les antidépresseurs tricycliques et les antihypertenseurs thiazidiques. Elle se déclare dans un contexte de fièvre avec hyperéosinophilie, signes cutanés et articulaires, sans relation avec la dose de médicament ingéré. [58] Elle peut conduire à des anomalies électrocardiographiques comme une tachycardie sinusale, un décalage de l'onde T et des anomalies de conduction. Elle est généralement bénigne et spontanément résolutive après le retrait des médicaments responsables, entraînant un taux d'atteinte cardiaque sous-estimé. [59]

En 2012, *Bourgois et al.* ont examiné 43 cas de myocardite associée à un DRESS syndrome et ont démontré que la minocycline (Minocyne[®]) était l'agent causal le plus fréquent avec sept cas, suivi par l'allopurinol (Zyloric[®]) avec quatre cas, par l'ampicilline (Unacim[®]) et le dapson (Disulone[®]) avec trois cas, ainsi que le sulfaméthoxazole + triméthoprime (Bactrim[®]) avec deux cas. Dans cette étude, les chercheurs montraient que le début de la myocardite après l'apparition d'une éruption cutanée variait de quelques heures à deux ans, avec une médiane de 30 jours. Les manifestations cardiaques qui étaient principalement recensées sont une hypotension, une tachycardie, une dyspnée et des douleurs thoraciques. Une mortalité de 44% soit 19 cas a été mentionnée ainsi que deux cas d'insuffisance cardiaque chronique. [23]

3. Complications rénales

L'altération de la fonction rénale est prédominante chez les patients atteints du DRESS syndrome et apparaît chez environ 12 à 40% des patients. Parmi les facteurs de risques de développer une lésion rénale d'origine médicamenteuse, on peut citer : les personnes âgées et les maladies rénales ou cardiovasculaires sous-jacentes. L'allopurinol (Zyloric[®]) est le médicament le plus connu pour induire une atteinte rénale. Les chercheurs ont prouvé que chez les patients présentant une insuffisance rénale sous-jacente, une SCAR déclenchée par l'allopurinol est plus susceptible de se développer, à cause de la clairance prolongée d'un de ces métabolites : l'oxypurinol. Habituellement, l'atteinte rénale chez les patients pourvoyeurs d'un DRESS syndrome est plutôt légère et sera guérie à temps sans séquelle évidente. Néanmoins, dans certaines situations, une vascularite, une néphrite interstitielle sévère ou une nécrose tubulaire aiguë peuvent se développer et entraîner une insuffisance rénale, voire le décès. Une hémodialyse à court ou long terme peut alors être nécessaire dans de tels cas. [59]

En conclusion, la néphrite tubulo-interstitielle marque l'atteinte rénale la plus fréquemment retrouvée dans le DRESS, à laquelle sont ajoutées une protéinurie modérée, une hausse de la créatinine, une leucocyturie aseptique et une hématurie microscopique. Cette atteinte peut mener jusqu'à une insuffisance rénale aiguë (IRA) dans 30% des cas. [2]

4. Complications neurologiques

Les complications neurologiques comprennent la méningite et l'encéphalite et sont souvent liées à une réactivation des HHV-6 et 7. Une méningo-encéphalite survient environ 2 à

4 semaines après le début de la réaction au médicament et inclut les manifestations neurologiques telles que des crises convulsives, des céphalées, un œdème cérébral, un coma et des troubles de la fonction motrice comme une paralysie des nerfs crâniens, des troubles de la parole, une parésie ou myasthénie... [14], [59]

Pour illustrer ces complications, voici la présentation d'un cas de méningo-encéphalite herpétique à la suite d'un DRESS qui a été décrit dans la littérature par *Fatrez et al. (2017)*. Il s'agit d'une femme âgée de 78 ans présentant une hyperthermie et un exanthème maculo-papuleux au niveau du tronc depuis plusieurs semaines. Elle avait préalablement été traitée par les antibiotiques suivants : rifampicine et vancomycine suite à un sepsis. D'autres symptômes apparaissent 4 jours plus tard tels qu'un œdème du visage et des extrémités, une hyperéosinophilie, de nombreuses adénopathies et une défaillance hémodynamique pouvant faire penser à un DRESS. L'atteinte cutanée a régressé à la suite de l'arrêt des traitements imputables, mais la patiente a présenté à J11 un syndrome confusionnel. Ils ont alors réalisé plusieurs examens dont les résultats n'ont rien montré d'anormal. En effet, la tomodensitométrie cérébrale était normale, les virus HSV 1 et 2, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7 et VZV dans le LCR et le sang étaient absents. Par contre, les 2 ponctions lombaires réalisées à 4 jours d'intervalle laissaient apparaître une hypercellularité à 80 cellules/mm³ à prédominance lymphocytaire et l'électro-encéphalogramme (EEG) mettait en évidence une focalisation temporale gauche typique d'une méningo-encéphalite herpétique. Un traitement par aciclovir (Zovirax[®]) a été instauré et l'examen neurologique s'est normalisé 7 jours après, ce qui a permis de poser le diagnostic de méningo-encéphalite secondaire à une réactivation des virus herpès dans le cadre d'un DRESS. [60]

5. Complications pulmonaires

L'atteinte pulmonaire touche environ un tiers des patients pourvoyeurs de DRESS syndrome. Elle peut présenter une altération de la fonction pulmonaire, une pneumopathie interstitielle, une pleurésie et aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). D'autres symptômes peuvent survenir comme des dyspnées, une toux sèche, des crépitations à l'auscultation pulmonaire, une hémoptysie, un syndrome pleural à la percussion ou une diminution de l'oxymétrie transcutanée. [61] Cette altération de la fonction pulmonaire a été liée à l'utilisation de minocycline (Minocytine[®]) et de l'abacavir (Ziagen[®], Kivexa[®]...). En effet, dans la littérature des pneumopathies interstitielles ont été recensées au cours de DRESS

syndrome induit par la minocycline et l'abacavir. Ces dernières peuvent être asymptomatiques, ce qui rend encore plus grave le risque de décompensation respiratoire puisqu'il est inattendu, ou peuvent se manifester par un SDRA nécessitant la mise en place d'une ventilation mécanique le plus précocement possible. [59] Une hospitalisation est primordiale dès que le diagnostic de DRESS induit par la minocycline est évoqué, puisque l'évolution peut découler sur une hypoxie sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital. [62]

6. Complications gastro-entérologiques

Dans le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, il existe des atteintes digestives telles que des gastroentérites et des déshydratations qui apparaissent fréquemment, mais aussi des atteintes plus graves comme des colites éosinophiliques et des œsophagites éosinophiliques.

a. Colites éosinophiliques

Des cas de colites éosinophiliques sont décrits dans la littérature chez des patients atteints d'un DRESS lié le plus souvent aux 5-amino-salicylés comme la sulfasalazine, la mésalazine, mais aussi à la clozapine, la rifampicine, la carbamazépine et la phénytoïne... Les patients présentent alors les symptômes suivants : fièvre, éruptions cutanées, douleurs abdominales, diarrhées sanglantes, hyperéosinophilie dans la muqueuse du colon transverse et ascendant, ulcères coliques... Il est primordial de réaliser une coloscopie dans un DRESS quand le patient se plaint de douleurs abdominales pour éviter un éventuel risque de perforation digestive ou bien de l'informer des risques qu'il encoure et de le prévenir de consulter en urgence si la situation se présente. [63], [64]

b. Œsophagites éosinophiliques

Dans les revues de littérature, il existe également des cas d'œsophagites à éosinophiles. Ces dernières apparaissent fréquemment à la suite de DRESS induits par la carbamazépine et nécessitent un arrêt de ce médicament quand le diagnostic est posé. Les examens histologiques permettent d'établir le diagnostic qui sera positif, en cas d'infiltration massive de l'œsophage par des polynucléaires éosinophiles, mais aussi face aux signes cliniques suivants : vomissements, nausées, intolérance alimentaire, douleurs rétrosternales et/ou épigastriques à type de brûlure se rapprochant à un reflux gastro-œsophagien (RGO). L'évolution est bien souvent favorable à l'arrêt de la carbamazépine puis de la mise en place d'une corticothérapie sur une courte durée et d'un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à faible posologie. [65]

7. Complications hépatiques

Dans la majorité des cas (90 à 100%), les médecins décrivent une atteinte hépatique, qui se manifeste par une augmentation des transaminases (aspartate aminotransférase (ASAT) et ALAT), modérée à sévère (> 5 à 10 fois la limite normale supérieure (LNS)), associée dans un tiers des cas à une hépatomégalie, avec, pour les formes les plus graves, une hépatite fulminante. Les complications hépatiques se présentent donc sous la forme d'une cytolyse ou d'une cholestase le plus souvent anictérique. À cette atteinte peut être attaché de manière concomitante un syndrome d'activation macrophagique (SAM). [10] La défaillance hépatique est la cause majoritaire de mortalité par nécrose hépatocytaire avec 12 à 50% des cas et est d'autant plus sévère que le médicament responsable est poursuivi. [19], [66] En cas d'insuffisance hépatocellulaire, il est alors nécessaire de procéder à une transplantation hépatique en urgence, ce qui est parfois irréalisable et conduit au décès.

Une équipe de chercheurs taiwanais a réalisé une étude, sur une population de 72 patients atteints de DRESS syndrome avec complications hépatiques, visant à décrire les caractéristiques des lésions hépatiques présentes au cours du DRESS, ainsi que les médicaments responsables de ces lésions. Il en ressort que les sulfonamides présentent le risque le plus élevé d'affection hépatique via le DRESS syndrome avec 92,9%, suivi des antiépileptiques avec 86,3% et de l'allopurinol avec 78%. Chez 23 patients, les antibiotiques tels que les β -lactamines étaient les principaux médicaments responsables d'un dérèglement de la fonction hépatique avec une augmentation des ALAT et ASAT supérieure à 80 UI/L et un temps de récupération moyen de 8 jours. De plus, il est important de signaler que l'atteinte hépatique pourrait apparaître de manière précoce avant l'atteinte cutanée puisqu'elle est la plupart du temps silencieuse et qu'une prise de sang n'est pas toujours réalisée en phase prodromique. L'atteinte hépatique pourrait donc être une allure précoce du DRESS syndrome se caractérisant par une hépatite grave sans symptômes cutanés dont il convient de faire rapidement le diagnostic et de prendre en charge les lésions pour améliorer la qualité des soins de ces patients. L'équipe a aussi démontré qu'une lymphocytose atypique était plus fréquente chez les patients ayant une atteinte hépatique que ceux n'en ayant pas. La lymphocytose atypique pourrait être liée aux réactivations des virus herpès humain qui favorisent les lésions hépatiques et sont aussi impliqués dans l'apparition du syndrome d'hypersensibilité aux médicaments. Cette dernière est donc un indicateur d'atteinte hépatique dans le DRESS syndrome. La cholestase est la lésion la plus courante dans le DRESS

syndrome et survient chez des patients plus âgés et chez des patients traités par l'allopurinol. A l'inverse, les patients présentant des lésions hépatocellulaires sont plus jeunes et souvent traités par la carbamazépine. [67]

8. Complications endocriniennes

Ces atteintes sont inhabituelles dans les phases aiguës du DRESS, néanmoins elles peuvent survenir plus tardivement comme une séquelle à long terme. Dans la littérature, des cas d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie ont été rapportés, notamment avec une élévation isolée de la T4 libre et une diminution isolée de la thyroïdostimuline (Thyréo stimulating hormon : TSH). De même que d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie de Basedow, la thyrotoxicose ou encore la thyroïdite d'Hashimoto, peuvent se déclarer 8 à 16 semaines après avoir stoppé le médicament imputable. Il faut donc surveiller de près les taux de TSH, de T4 libre, les anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase (TPO) jusqu'à 2 ans après la résolution du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, car ils peuvent être détectés dans une fourchette de 3 à 12 mois après la régression d'un DRESS. [68], [69], [7]

Des manifestations pancréatiques ont également été notifiées avec une pancréatite aiguë pouvant être associée à un diabète de type I. Ce diabète se traduit pendant le DRESS ou après sa résolution, mais il reste considéré comme une complication de ce dernier. Il se déclenche violemment, se distingue par l'absence d'auto-anticorps et surgit entre 3 semaines et 10 mois après le début des signes cliniques et biologiques que sont : des douleurs épigastriques intenses, vomissements, une hyperglycémie, une acidocétose, une hyperosmolarité... [26], [70], [71] La pancréatite aiguë, quant à elle, se diagnostique sur la biologie avec une augmentation de l'amylasémie et de la lipasémie. [72]

9. Complications hématologiques

Les complications hématologiques vont se présenter sous deux formes principales : un syndrome d'activation macrophagique (SAM) qui est plutôt rare, mais peut-être fatal et une pancytopenie.

a. Le syndrome d'activation macrophagique

C'est une complication méconnue du DRESS dont le diagnostic est parfois tardif, le traitement délicat et le pronostic souvent défavorable avec une mortalité moyenne de 49%.

Le SAM ou syndrome hémophagocytaire réactionnel (SHR) est une maladie multi-systémique liée à une activation incontrôlée du système immunitaire qui va entraîner une forte prolifération des cytokines, ainsi qu'une destruction des tissus et une atteinte d'un ou plusieurs organes. Sa physiopathologie est encore mal connue, même si l'on pense qu'elle a un lien avec la réactivation de l'HHV-6.

Les critères diagnostiques du SAM sont de la fièvre, une splénomégalie et bicytopénie, une hépatite, une hyperferritinémie, une hémophagocytose, une absence ou baisse d'activité des cellules natural killer et enfin un taux élevé du récepteur soluble de l'interleukine 2 (IL-2). Pour que le diagnostic de SAM soit établi, il faut qu'au moins 3 des signes soient réunis parmi ces 4 signes : fièvre, splénomégalie, bicytopénie et hépatite ; ainsi qu'au moins un signe parmi les troubles biologiques suivants : hémophagocytose, hyperferritinémie, absence ou baisse de l'activité des cellules natural killer et taux élevé du récepteur soluble de l'IL-2.

L'étude de 10 cas de patients, ayant un SHR secondaire à la suite d'un DRESS, réalisée par *Sallé de Chou et al.* en 2014, démontre que le SAM est corrélé à une récurrence de poussée du DRESS et nécessite un suivi rapproché pour éviter cela. La survenue du SHR pourrait être liée à la réplication virale et à une immunodépression de la personne atteinte. [73]

Comme nous l'avons vu avec les critères diagnostiques du SAM, cette pathologie a en commun des symptômes biologiques et cliniques avec le DRESS, ce qui peut bien souvent retarder son diagnostic. De plus, il est important de préciser que le SHR est également très proche du DRESS puisqu'il se traite de la même manière que ce dernier.

b. Pancytopenie

La pancytopenie est une diminution des 3 lignées médullaires présentes sur l'hémogramme, que sont les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Elle est donc caractérisée par l'association d'une anémie soit un taux d'hémoglobine < 13 g/dL chez l'homme ou < 12 g/dL chez la femme ; d'une leucopénie soit un taux de leucocytes < 4 G/L avec une neutropénie, ainsi que d'une thrombopénie soit un taux de plaquettes < 150 G/L. Elle peut être modérée ou sévère, parallèle ou dissociée, prédominante sur une ou deux lignées d'entre elles, on parle alors de bicytopenie.

Une pancytopenie semblerait être un facteur important de mauvais pronostic puisque même si l'on retire la moelle osseuse chez la personne atteinte, elle aura malgré tout un risque de mourir en raison de l'évolution du DRESS qui persiste. L'étude de *Chen et al.* réalisée en 2010, présente 60 cas de DRESS parmi lesquels 5 patients sur les 6 qui ont une pancytopenie

sont morts, ce qui représente un pourcentage de 83% et montre la violence de cette atteinte. Son équipe nous rapporte qu'une autre étude a révélé que la pancytopenie pouvait conduire les patients jusqu'en unité de soins intensifs et que 2 personnes sur 15 étaient décédées suite à une pancytopenie secondaire à un DRESS. *Chen et al.* n'ont pas réussi à montrer que cette pancytopenie était un critère de pronostic pour le SHR, cependant il semble que ces 2 atteintes sont liées et qu'il ne faut pas les négliger. [74]

IX. Les médicaments imputables au DRESS syndrome

Les cas les plus compatibles avec le DRESS ont été causés par des anticonvulsivants aromatiques, l'allopurinol, la sulfasalazine, la minocycline et la dapsonne. D'autres médicaments sont pourvoyeurs de DRESS moins typiques et peuvent être rapportés dans la littérature, mais de manière moins régulière. [14] L'équipe de *Cacoub et al.* a mis en évidence 44 médicaments responsables de DRESS chez 172 patients, dont certains étaient plus fréquemment impliqués : carbamazépine (27%), allopurinol (11%), sulfasalazine, phénobarbital et lamotrigine (6% chacun) [75] Ces médicaments sont d'ailleurs très similaires à ceux présentés dans le paragraphe « le lupus médicamenteux » qui sont divisés en 4 groupes de molécules inductrices.

1. Les antiépileptiques

Les premiers cas de DRESS ont été décrits en 1930 avec les médicaments antiépileptiques et plus particulièrement avec la phénytoïne. Au départ, devant la difficulté des signes cliniques et des connaissances qu'ils avaient, le corps médical ne trouvait pas de nom pour ce syndrome et c'est seulement en 1988 qu'il fut appelé anticonvulsivant hypersensitivity syndrome. [2]

Le mécanisme du syndrome d'hypersensibilité lié aux anticonvulsivants a été élucidé et met en jeu 3 composantes [14] :

- Une déficience ou une anomalie de l'enzyme époxyde hydrolase qui a pour rôle de détoxifier les métabolites des amines aromatiques anticonvulsivants (voie métabolique) ;
- La réactivation séquentielle des virus de la famille herpès ;
- Une prédisposition ethnique avec certains allèles du système HLA (réponse immunitaire).

Il convient de distinguer les antiépileptiques de 1^{ère} génération des antiépileptiques de 2^{ème} génération ou dernière génération. En effet, certains médicaments antiépileptiques comme le

topiramate, le lévétiracétam, le tiagabine, l'éthosuximide, l'acide valproïque, le gabapentine et le clonazépam semblent sans danger. [12], [14]

a. Les antiépileptiques traditionnels ou de 1^{ère} génération

Ce groupe regroupe les molécules suivantes : la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone. Des réactions croisées existent entre ces médicaments et amènent à une contre-indication concernant leur utilisation en cas de DRESS. Une alternative thérapeutique sera alors l'acide valproïque, le lévétiracétam ou la lamotrigine, si un traitement anticonvulsivant est nécessaire, mais ces molécules peuvent elles aussi être responsables d'un DRESS notamment pour la lamotrigine et plus rarement l'acide valproïque. Il convient donc si possible de privilégier le lévétiracétam qui est moins risqué et comporte aussi une forme injectable. [76], [77], [78]

b. Les nouveaux antiépileptiques de 2^{ème} génération ou dernière génération

D'autres antiépileptiques tels que : la lamotrigine, l'oxcarbazépine et le zonisamide peuvent induire un DRESS. L'oxcarbazépine a été imputé comme médicament responsable du DRESS avec un score RegiSCAR de 9, chez un homme de 35 ans qui a développé une desquamation généralisée et un érythème sur tout le corps au cours de ce traitement. [79] La lamotrigine a été décrite dans plusieurs cas de DRESS, mais peut aussi déclencher des syndromes de Lyell, en effet, les réactions indésirables cutanées sont nombreuses et fréquentes avec cette molécule pouvant parfois être très graves. [76], [78], [80], [24], [81] Contrairement à ce que l'on a vu précédemment dans le paragraphe « épidémiologie analytique », les chercheurs ont mis en évidence que le risque de développer un DRESS est plus fort chez les enfants que chez les adultes avec les médicaments antiépileptiques. [82] Ils ont aussi démontrés qu'une association à l'acide valproïque semblait accroître le risque de développer un DRESS avec la lamotrigine. En effet, le métabolisme de la lamotrigine serait modifié par l'acide valproïque amenant à une accumulation du produit et à une élévation du risque de développer une réaction indésirable grave. [78] Le zonisamide peut aussi être pourvoyeur de DRESS et atteindre des organes comme les reins. [83]

2. Les anti-infectieux

a. Les antibiotiques

Des cas de DRESS ont été rapportés avec la minocycline, la doxycycline, la vancomycine, le cotrimoxazole, la ceftriaxone, la céfixime, la rifampicine et l'éthambutol.

Plusieurs cas de DRESS syndrome déclenchés par la minocycline [62], [84], et plus particulièrement le décès d'une jeune femme traitée par cette molécule après la survenue d'un DRESS syndrome, ont conduit l'ANSM à mettre en œuvre une réévaluation du rapport bénéfices/risques des spécialités à base de minocycline. Ces dernières doivent être réservées aux adultes et enfants de plus de 8 ans dans le traitement des infections microbiologiquement documentées par des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale ne paraît approprié. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) rajoute même que ces spécialités sont désormais soumises à une prescription hospitalière pour éviter les risques de DRESS. [85] Concernant la doxycycline, cette molécule est elle aussi à l'origine de DRESS [86] et peut conduire à une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une assistance ventilatoire invasive. [87] Les cas de DRESS sont rares avec la vancomycine, mais sont plutôt impressionnants, ils peuvent engendrer des atteintes hépatiques et rénales [88] et même des défaillances multiviscérales pouvant conduire jusqu'à la réanimation du patient à cause d'un choc septique. [51]

b. Les antiviraux

Les DRESS syndromes apparaissent sous abacavir, névirapine, efavirenz. [21], [89], [90], [91] La molécule antivirale la plus incriminée dans le DRESS est l'abacavir avec une prévalence importante de 5 à 8%. [92], [93] Les manifestations de ces DRESS sont bien souvent assez graves puisque les patients sont déjà pour la plupart en immunodépression à cause de leur infection virale. On retrouve de sévères atteintes rénales, hépatiques, cérébrales, pulmonaires et péricardiques qui rendent le pronostic de ces DRESS défavorable chez ces patients déjà fragilisés. [92]

3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les cas de DRESS sont hétérogènes dans cette classe thérapeutique. En effet, ils sont nombreux avec la sulfasalazine, mais ils sont rares avec l'aspirine, le piroxicam, l'ibuprofène, le célécoxib, le naproxène et la phénylbutazone qui a d'ailleurs été retirée du marché. [94], [14]

La sulfasalazine utilisée pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et la rectocolite hémorragique est à l'origine de nombreux cas de DRESS. Il existe plusieurs cas de DRESS syndrome liés à cette molécule qui sont mis en évidence par la présence d'au moins 3 critères : l'éruption cutanée d'origine médicamenteuse, des anomalies

hématologiques avec une éosinophilie $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ou la présence de lymphocytes atypiques et enfin des anomalies systémiques comprenant des adénopathies ≥ 2 cm de diamètre ou une hépatite avec transaminases ≥ 2 fois la normale ou une néphropathie interstitielle ou une pneumopathie interstitielle ou une atteinte myocardique. [95], [36], [96], [97], [98], [99]

4. Les médicaments psychotropes

Dans cette classe médicamenteuse, la fluoxétine, l'amitriptyline, l'aripiprazole ou encore la sertraline sont responsables de DRESS. [14] Les effets indésirables les plus couramment associés à l'utilisation des médicaments psychotropes sont ceux affectant la peau. Effectivement, on estime que les réactions cutanées causées par des psychotropes sont deux fois plus fréquentes que celles induites par la plupart des autres médicaments. Dans un article, l'équipe de *Milionis et al.* rapporte le cas d'une jeune femme de 24 ans qui a présenté un DRESS syndrome 3 semaines après le début de la prise d'amitriptyline. [100]

5. Les médicaments à visée cardiovasculaire

Les médicaments à visée cardiovasculaire sont exceptionnellement incriminés dans le DRESS syndrome, et cela de manière très ponctuelle. On retrouve les molécules suivantes : captopril, aténolol, atorvastatine, enalapril, céliprolol, diltiazem et hydrochlorothiazide. [14], [101] Ce syndrome survient de 8 à 30 jours après la prise médicamenteuse et est habituellement sévère. La régression est lente avec de possibles récurrences en dépit de l'arrêt de la molécule inductrice. La réintroduction du traitement est proscrite à cause de la gravité potentielle du DRESS et le médicament doit être exclu définitivement et remplacé par une alternative thérapeutique. [101]

6. Les autres médicaments

a. L'allopurinol

Dès le début de sa mise sur le marché en 1963 comme hypo-uricémiant, des cas de DRESS sont apparus. La théorie des métabolites concernant la physiopathologie du DRESS a d'ailleurs été établie en partie avec ce médicament. En effet, l'allopurinol se dégrade en oxypurinol qui a une élimination rénale plus faible conduisant à un excès de ce métabolite qui va causer des dommages tissulaires par l'intermédiaire d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Le pronostic du DRESS induit par l'allopurinol peut être mauvais, puisqu'il peut être associé à un SAM. L'équipe de *Korbi et al.* nous rapporte le cas d'une patiente de 18 ans traitée depuis 3 semaines par de l'allopurinol de manière non justifiée pour une hyperuricémie asymptomatique et qui a développé un exanthème généralisé aigu avec adénopathies cervicales. Cette jeune fille présentait déjà une insuffisance rénale chronique modérée suite à une glomérulonéphrite membranoproliférative connue depuis l'âge de 10 ans. Elle a alors développé une anémie, une thrombopénie, une cytolyse hépatique, une aggravation de l'insuffisance rénale et une élévation des taux de LDH. Une biopsie cutanée était en faveur d'une toxidermie et le diagnostic retenu a été celui de DRESS induit par l'allopurinol avec un score RegiSCAR > 5 compliqué d'un SAM. [102]

Les facteurs favorisant une réaction grave à l'allopurinol sont : une insuffisance rénale connue, la prescription de l'allopurinol chez des patients présentant une hyperuricémie asymptomatique et enfin l'utilisation concomitante de diurétiques et plus particulièrement les thiazidiques. [74], [103], [104], [105]

b. La dapsons

C'est l'une des premières molécules, hormis les anticonvulsivants aromatiques, à être incriminée dans les DRESS. Elle est utilisée comme antilépreux en association à d'autres anti-infectieux, dans le traitement de certaines dermatoses, lupus ou polychondrite atrophiante ainsi que dans la prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole.

Le syndrome d'hypersensibilité à la dapsons ou DHS (Dapsons hypersensitivity syndrome) est considéré comme une variante du DRESS syndrome. Il se manifeste par de la fièvre, une éruption cutanée et l'atteinte d'organes internes. L'atteinte qui caractérise ce DHS est une cholangite à la différence de l'hépatite ou d'une autre atteinte hépatique. Les lésions cutanées passent par des papules érythémateuses à des plaques, pustules ou lésions eczémateuses. Ce syndrome peut commencer précocement 7 à 10 jours après l'administration du médicament ou jusqu'à 6 mois après le début du traitement par la dapsons. Les lésions cutanées, quant à elles, se résorbent généralement 2 semaines après l'arrêt du médicament. [61]

Plusieurs cas de DRESS syndrome à la dapsons ou DHS sont recensés dans la littérature. [61], [106], [107]

c. Les autres molécules

D'autres médicaments peuvent être en cause : le ranélate de strontium, l'hydroxychloroquine et la quinine, le léflunomide et même les produits de contraste iodés. [108], [109], [73], [110]

7. Méthode d'imputabilité française de pharmacovigilance

Cette méthode d'imputabilité a été développée en France en 1978 par l'équipe d'*Evreux et al.* de l'Association des centres de pharmacovigilance. Elle a été réactualisée en 1985, puis en 2011. L'imputabilité permet de formaliser et d'expliciter l'évaluation du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable chez un patient donné. Elle est établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le patient avant la survenue de l'événement. La prise concomitante de plusieurs médicaments ne réduit pas les scores d'imputabilité respectifs de chaque molécule. Il est possible que plusieurs médicaments obtiennent le même score d'imputabilité. La chronologie et la recherche d'autres causes ou d'un facteur favorisant (sémiologie) constituent l'imputabilité intrinsèque alors que les connaissances bibliographiques représentent l'imputabilité extrinsèque. Pour notre étude, nous utiliserons la méthode d'imputabilité de 1985 car c'est la méthode officielle et obligatoire utilisée dans les CRPV et les laboratoires pharmaceutiques. [111], [112]

a. Le critère chronologique et évolutif

Ce critère va prendre en compte le délai de survenue des symptômes par rapport au début du traitement ou par rapport à une administration unique du médicament, qui peut être : très suggestif, compatible ou incompatible ; mais aussi, le devenir des troubles après l'arrêt de la thérapeutique suspecte, qui peut être : suggestif, non concluant ou non suggestif.

Une aggravation de la réaction après la poursuite du médicament ou une amélioration après son arrêt sont des arguments en faveur du lien de causalité. Lors de la ré-administration accidentelle du médicament, deux possibilités sont à envisager : l'élément récidive ou ne récidive pas. Il est bon de noter que la réintroduction volontaire de la molécule suspecte reste à éviter. Deux éléments donnent une valeur maximale à cet argument chronologique : la brièveté du délai d'apparition des symptômes et la réapparition des troubles après ré-administration fortuite du médicament. La combinaison de ces trois données permet d'établir un score chronologique : il peut être vraisemblable (C3), possible (C2), douteux (C1) ou incompatible (C0).

| Administration du médicament | Délai d'apparition de l'évènement | | | | | | |
|------------------------------|-------------------------------------|-------|------------|-------|--------------|-------|-----------|
| | Très suggestif | | Compatible | | Incompatible | | |
| Arrêt du médicament | Ré-administration du médicament (R) | | | | | | |
| | R (+) | R (0) | R (-) | R (+) | R (0) | R (-) | |
| Evolution suggestive | C3 | C3 | C1 | C3 | C2 | C1 | C0 |
| Evolution non concluante | C3 | C2 | C1 | C3 | C1 | C1 | C0 |
| Evolution non suggestive | C1 | C1 | C1 | C1 | C1 | C1 | C0 |

Tableau 2 : Table décisionnelle associant les critères chronologiques [112]

Cette table de décision se lit en fonction de la ré-administration du médicament :

- R (+) : positive, l'évènement récidive ;
- R (0) : non faite, ou non évaluable ;
- R (-) : négative, l'évènement ne récidive pas.

b. Le critère sémiologique

Résultant d'une démarche de diagnostic différentiel, il concerne la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisants éventuels, l'existence d'une autre explication que celle liée à la prise d'un médicament et la présence d'examen complémentaires spécifiques venant étayer la démarche diagnostique. Un facteur favorisant validé peut augmenter l'imputabilité du médicament suspect dont la toxicité est fortement présumée.

L'évaluation des causes non médicamenteuses conduit à considérer le rôle possible du terrain du patient, de son environnement et d'une hypothétique maladie sous-jacente. Enfin, la réalisation d'un ou plusieurs examens complémentaires spécifiques et fiables peut renforcer la cotation sémiologique, comme les investigations histologiques par exemple. Ils seront déclarés positifs ou négatifs. La combinaison des critères sémiologiques permet d'établir un score sémiologique : vraisemblable (S3), possible (S2) ou douteux (S1).

| Sémiologie clinique ou paraclinique | Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé) | | | Autres éventualités sémiologiques | | |
|-------------------------------------|---|-------|-------|-----------------------------------|-------|-------|
| Autre cause non médicamenteuse | Examen complémentaire spécifique fiable (L) | | | | | |
| | L (+) | L (0) | L (-) | L (+) | L (0) | L (-) |
| Absente | S3 | S3 | S1 | S3 | S2 | S1 |
| Possible | S3 | S2 | S1 | S3 | S1 | S1 |

Tableau 3 : Table décisionnelle associant les critères sémiologiques [112]

L'existence d'un examen complémentaire spécifique fiable (L) va amener à trois situations :

- L (+) : le test de laboratoire s'avère positif ;
- L (0) : il n'existe pas de test disponible pour le couple événement-médicament considéré ;
- L (-) : le test s'avère négatif (ceci impose qu'il soit sensible).

c. Le score d'imputabilité intrinsèque

Le score d'imputabilité intrinsèque est établi par le croisement des scores chronologiques et sémiologiques obtenus à partir des tableaux 2 et 3.

| Chronologie | Sémiologie | | |
|-------------|------------|----|----|
| | S1 | S2 | S3 |
| C0 | I0 | I0 | I0 |
| C1 | I1 | I1 | I2 |
| C2 | I1 | I2 | I3 |
| C3 | I3 | I3 | I4 |

Tableau 4 : Table décisionnelle attribuant le score d'imputabilité intrinsèque [112]

L'imputabilité intrinsèque peut alors prendre des valeurs de 0 à 4 avec :

- I4 : imputabilité intrinsèque très vraisemblable ;
- I3 : imputabilité intrinsèque vraisemblable ;
- I2 : imputabilité intrinsèque possible ;
- I1 : imputabilité intrinsèque douteuse ;
- I0 : imputabilité intrinsèque paraissant exclue.

d. L'imputabilité extrinsèque

La cotation bibliographique est indépendante de l'imputabilité intrinsèque. Elle mesure le degré de nouveauté de l'effet indésirable observé dans la littérature, notamment le dictionnaire Vidal[®] datant de l'année de notification de l'effet indésirable, le Martindale[®], le Meyler's[®], la banque nationale de pharmacovigilance, et d'autres ouvrages de référence.

Sa détermination nécessite de nombreuses recherches dans une documentation médico-scientifique étendue et fiable, de dimension nationale ou internationale. Cette étude vise à comparer l'effet indésirable observé aux données de la littérature et de vérifier s'il s'agit d'un effet connu ou inconnu, fréquent ou rare, induit par un médicament, une association de médicaments ou non. Ainsi, la connaissance des médicaments qui sont les inducteurs les plus

fréquents d'un type donné de toxidermie médicamenteuse est un argument fort lors de la démarche d'imputabilité chez un patient prenant plusieurs médicaments. [111], [112]

Les scores de cotation bibliographique sont :

- B3 : l'effet peut être qualifié de notoire et est bien décrit dans la littérature de référence (Vidal[®] et Martindale[®]) ;
- B2 : l'effet est peu publié ou seulement rapporté avec un médicament voisin, ou les données disponibles sont seulement à l'échelle expérimentale ;
- B1 : l'effet n'est pas décrit dans les ouvrages de référence ;
- B0 : l'effet paraît tout à fait nouveau et n'a jamais été publié dans la littérature ou dans la banque de données de pharmacovigilance, après une recherche exhaustive.

X. Traitements

1. Eviction médicamenteuse

La première chose à faire concernant le traitement est d'évincer le médicament suspecté d'être responsable du DRESS syndrome. En effet, il est primordial d'interrompre tous les médicaments dont le délai de prise est compatible avec l'apparition d'un DRESS, et pas uniquement les molécules inductrices d'un DRESS connues. Cette mesure permet de ne pas continuer une drogue qui serait pour la première fois, ou même de manière exceptionnelle responsable d'un DRESS. De plus, si le diagnostic de DRESS n'est pas encore défini, il ne faut pas attendre qu'il soit établi de manière certaine en vérifiant les diagnostics différentiels, au contraire il convient de stopper rapidement les thérapeutiques suspectes. [9] Il n'est pas conseillé de mettre en place un nouveau traitement par antibiotique, paracétamol ou même anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en phase aiguë du DRESS puisque cette introduction peut entraîner des rechutes par réactivations virales durant la phase de stimulation immunitaire. Ces rechutes sont caractérisées par une aggravation des signes cutanés, de l'hyperthermie ainsi que des signes biologiques hépatiques, on parle alors de « flare-up ». C'est pourquoi pour combattre la fièvre, on préférera mettre des compresses fraîches plutôt que d'utiliser un AINS ou du paracétamol. Une fois l'imputabilité des médicaments suspectés révélée, ils sont alors contre-indiqués définitivement, ainsi que toutes les autres molécules de la même classe thérapeutique à cause des réactions croisées possibles. [113]

2. Traitements médicamenteux

Une prise en charge hospitalière est habituellement nécessaire puisque l'évolution du DRESS peut être très rapide et mettre en jeu le pronostic vital. Des traitements symptomatiques sont utilisés pour améliorer le confort et l'état de la personne : les antihistaminiques de type 1 pour diminuer le prurit induit par l'atteinte cutanée, les antipyrétiques dont les antalgiques de palier I sont utilisés avec parcimonie pour limiter la fièvre si elle est résistante et éventuellement dans les cas les plus graves comme les grands brûlés, un régime hyperprotéiné avec compléments alimentaires hypercaloriques, nutrition entérale ou parentérale sont mis en place pour lutter contre les désordres hydro-électrolytiques.

Le traitement repose bien souvent sur les corticoïdes mais diffère selon la gravité de l'atteinte. Dans les formes non compliquées avec uniquement une atteinte cutanée sans atteinte viscérale, on utilisera des dermocorticoïdes de classe II, voire si besoin, de classe I pour réduire l'intensité du prurit et l'exanthème, en prenant en compte le risque d'infection superficielle. Par contre, dans les formes sévères avec atteinte hépatique, rénale, cardiaque, pulmonaire... une corticothérapie par voie générale sera mise en place, le plus souvent avec de la prednisone à la posologie initiale de 0,5 à 1 mg/kg/jour, en une administration quotidienne. Cette posologie sera ensuite réduite progressivement sur 6 à 8 semaines pour éviter une recrudescence des symptômes. Cependant, tous les patients n'auraient pas forcément besoin de corticothérapie par voie générale pour se rétablir de ce syndrome. En effet, les corticoïdes par voie générale peuvent, sur le long terme, amoindrir les défenses immunitaires en induisant un effet immunosuppresseur et leur efficacité dans le DRESS n'a pas été prouvée sur le plan clinique et/ou biologique. [2], [13]

La publication de *Descamps et al.* parue dans les annales de dermatologie et vénéréologie en 2010, définit les signes de gravité qui nécessitent la mise en place de cette corticothérapie générale, ce sont : les transaminases > 5 fois la normale, une insuffisance rénale organique, une pneumopathie, une hémophagocytose, une atteinte cardiaque... [28]

De plus, si cette corticothérapie est prescrite sur une longue durée, des traitements annexes doivent être mis en place pour éviter les effets indésirables de cette dernière :

- Une supplémentation en vitamine D et calcium, voire un traitement préventif par les bisphosphonates, pour éviter l'apparition d'ostéoporose surtout chez les femmes qui y sont plus sensibles ;
- Une supplémentation en potassium pour limiter une hypokaliémie ;

- Un traitement antidiabétique oral ou par insuline peut être nécessaire en cas d'apparition d'hyperglycémie suite à la prise de corticoïdes ;
- Un traitement anxiolytique peut être initié si le patient est irritable. **[61]**

Les formes mettant en jeu le pronostic vital, c'est à dire avec hémophagocytose associée à une insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, justifieront d'un traitement par immunoglobulines (IG) polyvalentes par voie intraveineuse (IV) à la posologie de 2g/kg par cure à répartir sur 5 jours, et toujours en association avec les corticoïdes. Un traitement antiviral à base de ganciclovir pourra être associé à la corticothérapie générale et aux IG IV dès mise en évidence d'une réactivation virale avec signes de gravité. Ces patients doivent être surveillés étroitement car ils sont plus à risque de développer des formes sévères de DRESS et des poussées évolutives. Les DRESS syndromes doivent être déclarés à la pharmacovigilance et le patient sera informé de la nécessité de ne pas reprendre ce médicament. **[28]**

PARTIE 2 : Etude rétrospective observationnelle de 39 cas notifiés au CRPV d'Amiens

I. Objectifs

1. Objectif principal

Le but de notre étude est de caractériser le profil des patients atteints de DRESS syndromes notifiés au centre régional de pharmacovigilance d'Amiens et de voir s'il correspond à celui décrit dans la littérature.

2. Objectifs secondaires

Cette étude va également nous permettre de définir les médicaments les plus impliqués dans la survenue de ce syndrome et de comparer nos résultats avec les données de la littérature. Nous allons aussi calculer les scores RegiSCAR de chaque cas de DRESS pour classer ceux-ci en fonction de leur gravité.

II. Matériels et méthodes

1. Recueil des données médicales et population de l'étude

Cette étude observationnelle/descriptive monocentrique et rétrospective a été réalisée à partir de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) qui centralise tous les cas notifiés en France via les 31 CRPV et qui est mise à disposition des centres par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Les notifications d'effets indésirables sont saisies informatiquement dans cette base après avoir été analysées et validées au sein des CRPV ayant recueilli la déclaration. Notre interrogatoire a été réalisé en limitant les cas notifiés seulement au CRPV d'Amiens basé au centre hospitalier universitaire (CHU) d'Amiens. La BNPV recense l'ensemble des effets secondaires médicamenteux qui sont déclarés depuis sa création en 1995 par les professionnels de santé et par les patients depuis 2011. Cette enquête prend en compte la totalité des cas de DRESS syndrome déclarés, depuis l'année 2008 jusqu'au mois de février 2019, soit une durée de 10 ans et 2 mois.

2. Critères de sélection

Les critères de sélection pour la requête sur la BNPV étaient :

- Critère de gravité : cas grave ;
- Critère de date : 1^{er} janvier 2008 au 27 février 2019 ;
- Critère d'imputabilité des médicaments : suspect ;
- Critère sur les effets indésirables : terme du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) suivant : « DRESS syndrome. Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicam. avec éosinophilie et symptômes systémiques). »

3. Support utilisé

Le recueil des données a été fait à partir des fiches de cas issues de la requête sur la BNPV ainsi que, si nécessaire, un retour aux dossiers de pharmacovigilance patients disponibles sous format papier au CRPV.

Les éléments suivants ont été recueillis à partir de ces fiches :

- La date de naissance, le sexe, l'âge et les antécédents de la personne ;
- La gravité de l'effet indésirable ;
- La date de début de la réaction indésirable, ainsi que la date de fin de celle-ci ;
- Les différents médicaments incriminés et leur date de début et de fin de traitement ainsi que les médicaments pris de manière concomitante ;
- L'imputabilité médicamenteuse attribuée par le CRPV et le nombre de médicaments mis en cause, ainsi que leur réintroduction ou non ;
- Les critères RegiSCAR, c'est à dire :
 - Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$;
 - Polyadénopathies ;
 - Eosinophilie ;
 - Lymphocytes atypiques ;
 - Atteinte cutanée ;
 - Atteinte viscérale ;
 - Durée ≥ 15 jours ;
 - Evaluation d'autres causes ;
- L'évolution de l'effet indésirable.

L'analyse de ces dossiers a également permis d'attribuer le score de diagnostic RegiSCAR du DRESS à partir des critères précédents.

4. Analyse des dossiers

Les données ont été analysées de manière descriptive à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2011 pour Mac. Nous avons élaboré un tableau regroupant toutes les données relatives aux 39 cas répertoriés et avons ainsi obtenu une base de données informatisée qui a permis d'indexer tous les dossiers par numéro et de réaliser un travail statistique simple et précis (cf. annexe 4). Les données quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart type, médiane, extrêmes et les données qualitatives en nombre et pourcentage.

5. Recherches bibliographiques

Une recherche dans les différentes bases de données et ouvrages disponibles au CRPV d'Amiens et à la bibliothèque universitaire de l'Université de Picardie Jules Verne (UPJV) a été effectuée. Les bases de données suivantes ont notamment été consultées : Pubmed[®], Science Direct[®], Google Scholar[®], BMJ journals[®], Cochrane Library[®] et SpringerLink[®].

Nous avons aussi consulté les ouvrages suivants : Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques françaises (Vidal[®]), Dorosz[®], Martindale[®], Guide de pharmacologie clinique[®] et Médicaments[®].

III. Résultats

1. Données démographiques

Au cours de cette étude, un total de 39 patients a été recruté, parmi lesquels 59% étaient des hommes (N = 23) et 41% étaient des femmes (N = 16). Le sex-ratio homme/femme est de 1,44. La répartition de l'âge des femmes se situe entre 20 et 87 ans, avec une médiane de 60 ans. Celle des hommes se situe entre 39 et 86 ans, avec une médiane de 65 ans. L'âge moyen est de $61,3 \pm 17,3$ ans et le plus jeune patient est une femme de 20 ans alors que le patient le plus âgé est une femme de 87 ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle des 41 à 50 ans avec un pourcentage de 25,6% (N = 10), puis vient celle des 71 à 80 ans (20,5%) et en 3^{ème} position celle des 61 à 70 ans (17,9%) (cf. annexe 2). Nous avons étudié les antécédents médicaux des patients et avons remarqué qu'ils comptabilisaient tous au minimum 2 antécédents ou plus. Les personnes ayant des antécédents cardiaques sont plus

susceptibles de contracter un DRESS syndrome (28,03%), puis viennent les personnes avec des antécédents gastro-hépto-entérologiques (13,38%) et les personnes ayant des antécédents psychiatriques (10,83%) (cf. annexe 1). Les autres caractéristiques des patients sont regroupées dans le tableau 5 ci-dessous.

| Variable | Catégorie | N | % | |
|--------------|----------------------------|----|--------------|--|
| Sexe | Femme | 16 | 41 | |
| | Homme | 23 | 59 | |
| Âge (années) | 11-20 | 1 | 2,6 | |
| | 21-30 | 1 | 2,6 | |
| | 31-40 | 2 | 5,1 | |
| | 41-50 | 10 | 25,6 | |
| | 51-60 | 4 | 10,3 | |
| | 61-70 | 7 | 17,9 | |
| | 71-80 | 8 | 20,5 | |
| | 81-90 | 6 | 15,4 | |
| | Médiane (minimum –maximum) | | 65 (20 – 87) | |
| | Moyenne ± écart-type | | 61,3 ± 17,3 | |
| Antécédents | Cardiologie | 44 | 28,03 | |
| | Neurologie | 13 | 8,28 | |
| | Pneumologie | 3 | 1,91 | |
| | Endocrinologie | 10 | 6,37 | |
| | Gastro-hépto-entérologie | 21 | 13,38 | |
| | Oto-rhino-laryngologie | 2 | 1,27 | |
| | Infectiologie | 2 | 1,27 | |
| | Psychiatrie | 17 | 10,83 | |
| | Oncologie | 8 | 5,10 | |
| | Analgésie-Rhumatologie | 14 | 8,92 | |
| | Gynécologie | 7 | 4,46 | |
| | Allergologie | 5 | 3,18 | |
| | Dermatologie | 2 | 1,27 | |
| | Ophthalmologie | 3 | 1,91 | |
| | Néphrologie | 6 | 3,82 | |

Tableau 5 : Caractéristiques des patients présents dans l'étude

Les antécédents les plus fréquents ont ensuite été classés en sous-catégorie et répertoriés dans la figure 8 ci-dessous. Nous remarquons que 19 patients (48,72%) avaient de l'hypertension artérielle, 8 patients (20,51%) présentaient une dyslipidémie à égalité avec un diabète de type 2 et 6 patients (15,38%) étaient atteints de cancers ou bien étaient des consommateurs ou anciens consommateurs de tabac.

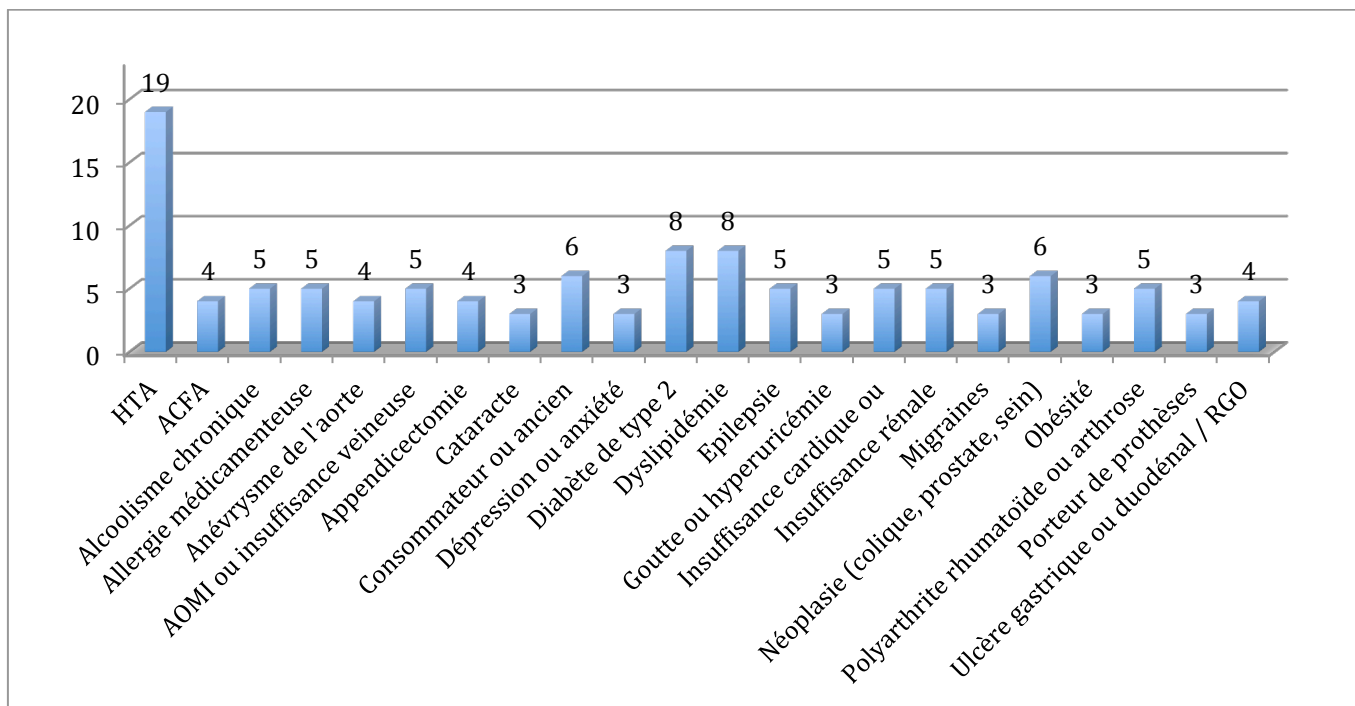


Figure 8 : Antécédents les plus fréquents retrouvés chez les patients au cours de l'étude

2. Manifestations cliniques du DRESS

Une fièvre, c'est à dire température $\geq 38,5^{\circ}$ C, était retrouvée chez 14 patients (35,9%) ; cependant, il faut prendre en compte que la notion d'épisode fébrile était inconnue chez 12 patients (30,77%). Des polyadénopathies étaient présentes chez 7 patients (17,95%), mais cette information était inconnue chez 18 patients (46,15%). L'exanthème dépassait les 50% de surface cutanée chez 29 patients (74,36%) ; néanmoins, chez 10 patients (25,64%), cet élément n'était pas connu. Cette atteinte cutanée était évocatrice d'un DRESS chez tous les patients de l'étude et la biopsie cutanée était en faveur d'une toxidermie avec le diagnostic de DRESS posé chez 29 patients (74,36%). Par contre, chez 8 patients (20,51%), le résultat de la biopsie n'était pas présent dans le dossier.

3. Analyses biologiques

La numération de la formule sanguine (NFS) a été altérée chez tous nos patients avec des différences notables qui sont :

- Une hyperéosinophilie, c'est à dire une élévation des polynucléaires éosinophiles circulant chez 34 patients (87,2%), avec un nombre moyen d'éosinophiles de $3\,290,5 \pm 2\,826/\text{mm}^3$. Le plus petit pic était de $500/\text{mm}^3$ et le pic le plus élevé était de $12\,600/\text{mm}^3$. Par contre, dans 12,82% (N = 5) les éosinophiles étaient normaux et ne

dépassaient pas la valeur $500/\text{mm}^3$. Nous avons, ensuite, pu classer les hyperéosinophilies telles que (cf. figure 9) :

- hyperéosinophilie légère soit 500 à $1\,500/\text{mm}^3$ dans $15,38\%$ ($N = 6$) des cas ;
- hyperéosinophilie modérée soit $1\,501$ à $5\,000/\text{mm}^3$ dans $51,28\%$ ($N = 20$) des cas ;
- hyperéosinophilie sévère soit $> 5\,000/\text{mm}^3$ dans $20,51\%$ ($N = 8$) des cas.

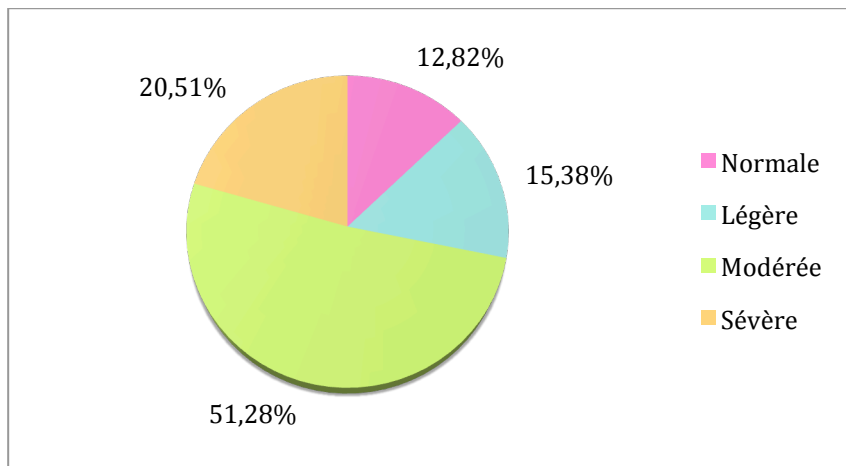


Figure 9 : Classement des éosinophilies en fonction de la sévérité

- Une hyperleucocytose, c'est à dire une augmentation des taux plasmatiques des leucocytes dans 7 cas ($17,95\%$), avec un nombre moyen de globules blancs de $17\,257,1 \pm 7\,688/\text{mm}^3$. Le plus petit pic était de $12\,300/\text{mm}^3$ et le pic le plus élevé était de $35\,600/\text{mm}^3$. Il est à noter que dans un cas les données n'étaient pas disponibles. Parmi ces hyperleucocytoses, on retrouvait 2 cas de polynucléoses neutrophiles avec les valeurs suivantes : $9\,500/\text{mm}^3$ et $12\,600/\text{mm}^3$.
- Une hyperlymphocytose, c'est à dire une élévation des lymphocytes circulant : 2 cas ($5,13\%$), avec les valeurs suivantes $5\,500$ et $13\,900/\text{mm}^3$.

4. Atteintes viscérales

Au total, 51 atteintes viscérales ont été recensées et au moins un organe était touché chez 32 des 39 patients de notre étude soit $82,1\%$. Les manifestations viscérales les plus fréquemment retrouvées, étaient l'atteinte hépatique ($N = 23$) et l'atteinte rénale ($N = 13$) (cf. figure 10). Plusieurs atteintes ont été constatées chez 13 patients ($33,33\%$). Parmi ces derniers, 4 atteintes étaient présentes chez 2 patients, 3 atteintes survenaient chez 2 patients et enfin 9 patients comportaient 2 atteintes viscérales.

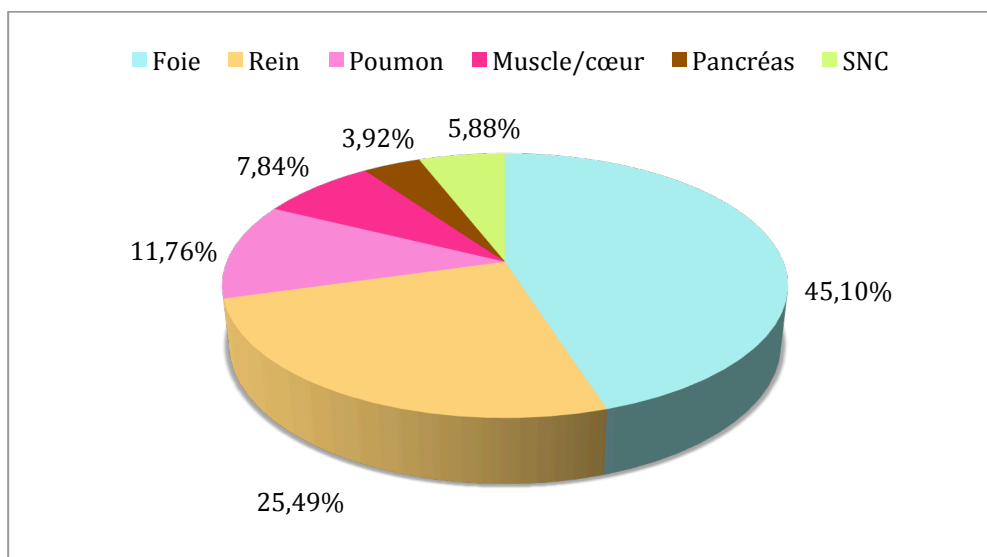


Figure 10 : Répartition des atteintes viscérales dans le DRESS syndrome

a. Atteinte hépatique

Dans cette étude, 23 patients (59%) ont présenté une atteinte hépatique.

Une augmentation des taux plasmatiques des transaminases hépatiques, c'est à dire les ASAT et les ALAT, était observée chez 14 patients (60,9%), avec un taux d'ASAT moyen de $245,9 \pm 416,1$ UI/L et 18 patients (78,3%), avec un taux d'ALAT moyen de $380,6 \pm 649,2$ UI/L, respectivement. Ces taux pouvaient atteindre de 1,2 à 50,3 fois la limite supérieure normale (LSN) pour les ASAT et de 1,8 à 66,6 fois la LSN pour les ALAT (cf. annexe 5). Une élévation des taux plasmatiques de PAL seule et de GGT seul était présente chez 11 patients (47,8%), avec un taux plasmatique de PAL moyen de $326 \pm 174,5$ UI/L et un taux plasmatique de GGT moyen de $590,1 \pm 405,4$ UI/L. L'association des taux plasmatiques élevés de PAL et GGT était retrouvé chez 9 patients uniquement. Ces taux pouvaient atteindre de 1,26 à 6,65 fois la LSN pour les PAL et de 3 à 29,7 fois la LSN pour les GGT (cf. annexe 5). On retrouvait également 2 patients (8,7%) ayant des taux de bilirubine totale supérieurs à la normale avec les valeurs suivante : 384 et 26 $\mu\text{mol/L}$. Par contre, pour 4 patients (17,4%), aucune valeur biologique confirmant l'atteinte hépatique n'a été retrouvée dans les fiches de recueil du CRPV, mais les diagnostics de cholestases ictériques, anictériques ou cytolysse hépatique ont été posés chez ces derniers, sauf pour un dossier où l'on sait juste que la fonction hépatique a été altérée, mais pas par quel signe clinique.

b. Atteinte rénale

On recense une atteinte rénale chez 13 patients (33,33%). Une élévation des taux plasmatiques de la créatinine a été mise en évidence chez 4 patients (30,8%), avec une

créatininémie moyenne de 466 $\mu\text{mol/L}$ (valeurs allant de 109 à 1 145 $\mu\text{mol/L}$), soit 4,44 fois la LSN (cf. annexe 5). Une diminution de la clairance rénale a été observée chez 7 patients (53,85%), avec une clairance de la créatinine moyenne de 31 mL/min. On peut donc classer ces 7 patients selon le degré d'insuffisance rénale suivant :

- Insuffisance rénale débutante : 1 patient avec une clairance rénale de 79 mL/min ;
- Insuffisance rénale modérée : 2 patients avec une clairance rénale de 50 et 31 mL/min ;
- Insuffisance rénale sévère : 2 patients avec une clairance rénale de 22 et 18 mL/min ;
- Insuffisance rénale terminale : 2 patients avec une clairance rénale de 13 et 4 mL/min.

Enfin, 2 patients présentaient une augmentation des taux plasmatiques de l'urée avec les valeurs suivantes 14,5 et 19 mmol/L, soit 1,93 à 2,53 fois la LSN (cf. annexe 5).

c. Atteinte pulmonaire

Une atteinte pulmonaire était présente chez 6 patients (15,38%). Deux patients présenteront des bronchospasmes nécessitant l'instauration d'aérosols ou de bronchodilatateurs par voie inhalée. Deux patientes développeront des troubles respiratoires ou une aggravation sur le plan respiratoire. Une dyspnée, ainsi qu'un épanchement pleural bilatéral modéré seront mis en évidence chez un patient. Les symptômes, les plus graves, apparaissent chez la patiente n°30 avec une rupture de contact amenant à une désaturation et une détresse respiratoire. La patiente sera alors intubée, mais présentera des hémoptysies et décèdera par la suite de ses séquelles respiratoires.

d. Atteinte cardiaque

Quatre patients (10,26%) ont eu un problème au niveau cardiaque. Une augmentation du taux plasmatique de brain natriuretic peptide (BNP) était décelée chez une patiente. Un patient présentera une tachycardie alors qu'un autre patient sera atteint de bradycardie nécessitant l'injection de catécholamines et d'atropine. Une cardiomégalie sera mise en évidence chez un autre patient.

e. Atteinte pancréatique

Deux patients (5,13%) ont présenté une atteinte pancréatique. Une augmentation du taux plasmatique d'amylase a été décelée chez un seul patient alors qu'une élévation du taux plasmatique de lipase était objectivée chez les deux patients.

f. Autres atteintes viscérales

Des atteintes neurologiques ont été retrouvées chez 2 patients (5,13%). Une patiente a présenté un déficit moteur tétraparétique avec lésions ischémiques sur l'IRM (Imagerie par résonance magnétique) encéphalique conduisant à des troubles neurocognitifs majeurs d'origine vasculaire. Un patient était atteint d'un léger déficit moteur des membres inférieurs. Enfin, une atteinte articulaire a été retrouvée chez un patient avec arthralgies invalidantes et impotence fonctionnelle de l'épaule. Sur l'échographie articulaire, une ténosynovite des fléchisseurs des doigts gauches et droits a été mise en évidence.

5. Informations chronologiques

a. Fréquence des DRESS syndromes pendant la période étudiée

La période que nous avons étudiée s'étend de l'année 2008 jusqu'au mois de février 2019. Les notifications de DRESS syndrome ont été plus nombreuses au cours de l'année 2012 avec 17,95% (N = 7), puis 2014 avec 15,38% (N = 6) et enfin 2017 avec 12,82% (N = 5). Le reste des données a été répertorié dans le graphique ci-dessous (cf. figure 11).

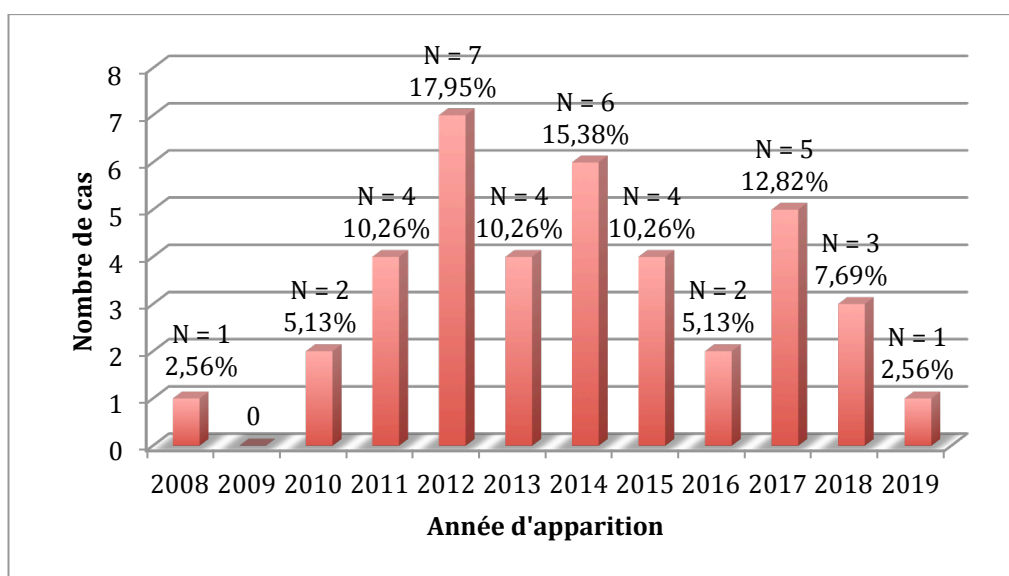


Figure 11 : Fréquence d'apparition du DRESS au fil du temps

b. Délai d'apparition d'un DRESS syndrome

Le délai entre l'initiation du traitement suspect et la survenue des premiers signes cutanés varie beaucoup. Il s'étend de 1 jour à 8 semaines, soit un délai médian et moyen de 17 jours et de $20,8 \pm 15,2$ jours, respectivement. Il est à noter que dans 4 cas, le délai d'apparition était

inconnu. Par contre, il y a tout de même 13 cas (33,33%) pour lequel le délai de survenue est inférieur à 15 jours (cf. figure 12).

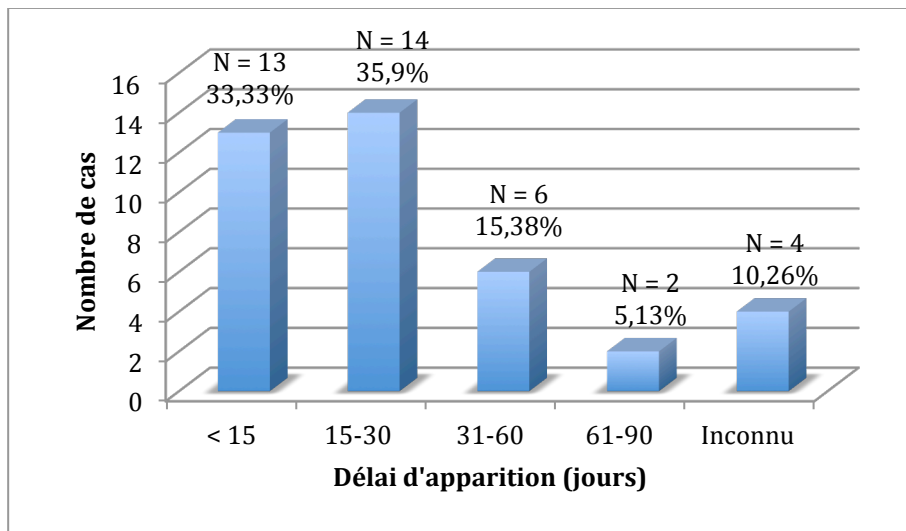


Figure 12 : Délai de survenue des DRESS syndromes étudiés en fonction des jours

c. Durée moyenne d'un DRESS syndrome

La durée la plus fréquente dans notre étude se situait entre 16 et 30 jours ce qui représente 33,33% (N = 13), puis on retrouve des DRESS qui se prolongent entre 31 et 60 jours avec 23,08% (N = 9). Dans 10,26% des cas, le DRESS n'a pas dépassé 15 jours. Au total, une durée > 15 jours était présente dans 71,8% des cas. La durée moyenne des DRESS est de 40,6 ± 31,6 jours. Les autres données sont reprises dans la figure 13 ci-dessous.

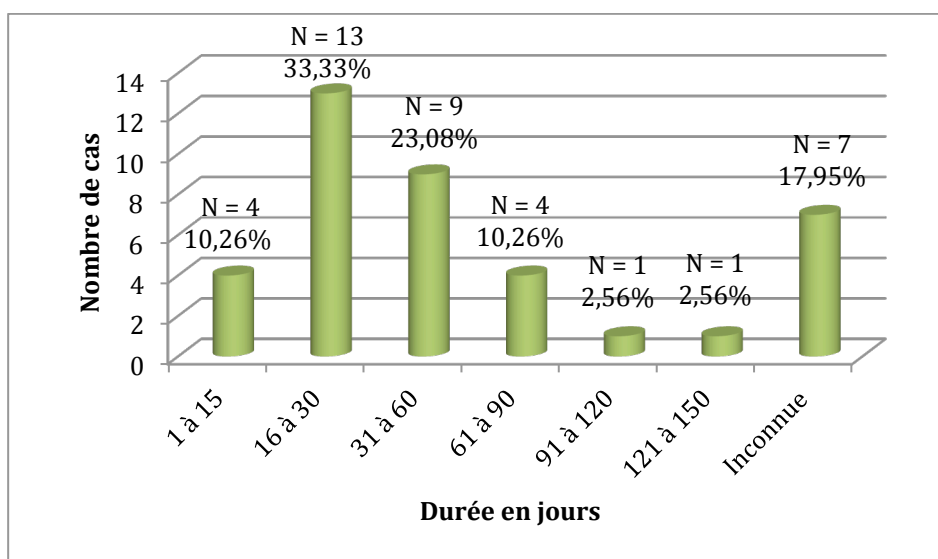


Figure 13 : Durée des DRESS syndromes étudiés classés en jours

6. Analyse des médicaments inducteurs de DRESS et de leur imputabilité

Au total, 127 médicaments sont suspectés d'être responsables de la survenue d'un DRESS dont 100 principes actifs. Dans cette étude, le nombre de médicaments mis en cause le plus fréquent était de 3 chez 9 patients (23,08%), de 2 et 1 chez 8 patients (20,51%), de 4 chez 5 patients (12,82%), de 5 chez 3 patients (7,6 %), de 6 chez 4 patients (10,26%) et enfin de 8 et 9 chez un patient. La classe thérapeutique la plus responsable de DRESS syndrome est l'infectiologie qui arrive en 1^{ère} position avec 31,5% (N = 40) et contient les classes pharmacologiques des antibiotiques, antiviraux et antifongiques. Vient ensuite en 2^{ème} position avec 14,2% (N = 18), l'analgésie et la rhumatologie qui renferme les antalgiques, les AINS, les antigoutteux, les myorelaxant et enfin, en 3^{ème} position avec 11% (N = 14), la cardiologie qui comporte les antihypertenseurs et les héparines, ainsi que les anticoagulants oraux directs (AOD) (cf. tableau 6).

| Classe thérapeutique | N | % |
|--------------------------|----|------|
| Cardiologie | 14 | 11 |
| Analgésie-Rhumatologie | 18 | 14,2 |
| Endocrinologie | 6 | 4,7 |
| Hépto-gastro-entérologie | 8 | 6,3 |
| Psychiatrie | 13 | 10,2 |
| Oncologie et immunologie | 6 | 4,7 |
| Neurologie | 11 | 8,7 |
| Infectiologie | 40 | 31,5 |
| Pneumologie | 1 | 0,8 |
| Métabolisme | 3 | 2,4 |
| Stomatologie | 1 | 0,8 |
| Gynécologie | 1 | 0,8 |
| Médicaments conseils | 5 | 3,9 |

Tableau 6 : Répartition des classes de médicaments les plus inductrices de DRESS syndrome

Les classes pharmacologiques des médicaments les plus impliqués dans la survenue d'un DRESS syndrome sont les antibiotiques avec 26,77% (N = 34), puis les antihypertenseurs à égalité avec les antiépileptiques avec 8,7% (N = 11) et enfin les antigoutteux avec 7,2% (N = 9) (cf. figure 14).

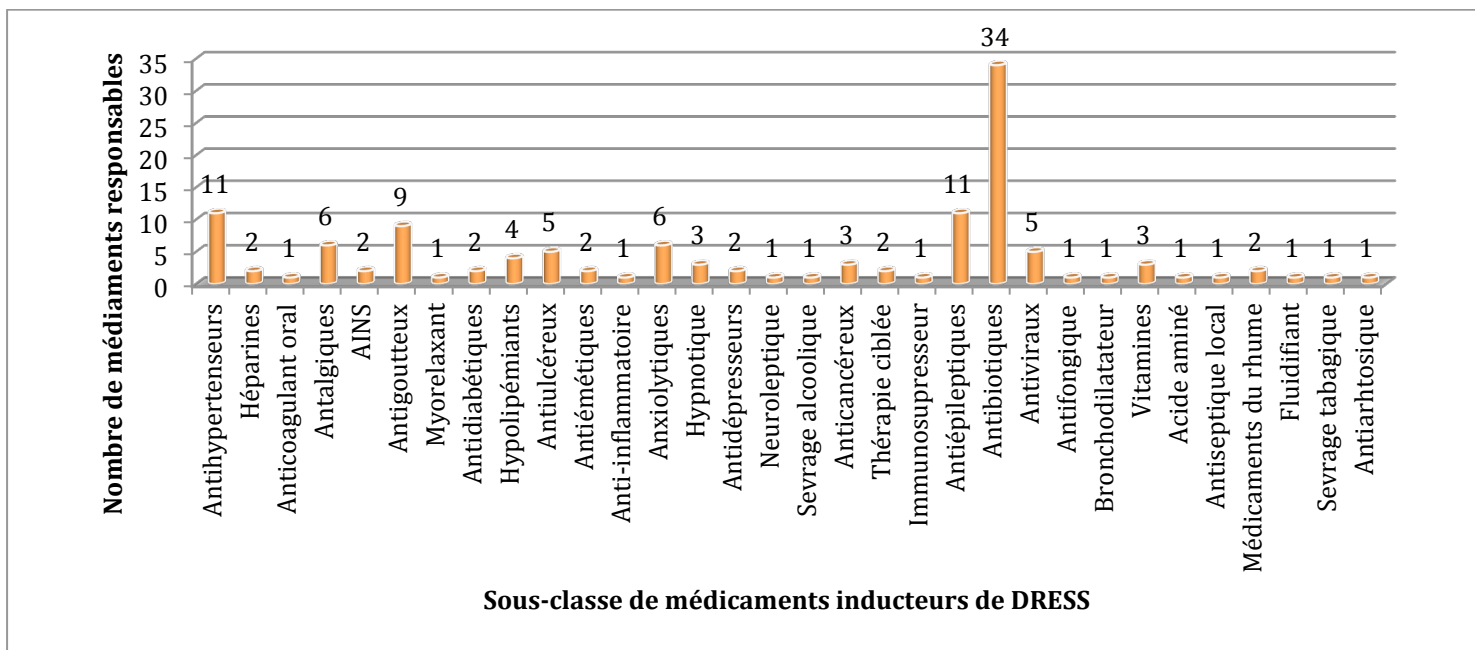


Figure 14 : Classement des médicaments inducteurs de DRESS syndrome en fonction des sous-classes

Enfin, les médicaments les plus suspects dans la survenue de DRESS sont le Zyloric® avec 17,95% (N = 7), puis le Lamictal® avec 15,38% (N = 6) et enfin l’Imovane®, le Xanax®, le Bactrim®, l’Inexium®, l’Eupressyl®, la Vancocine®, la Rifadine® et la Tazocilline® avec 7,69% pour chacun (N = 3) comme le montre la figure 15 ci-dessous.

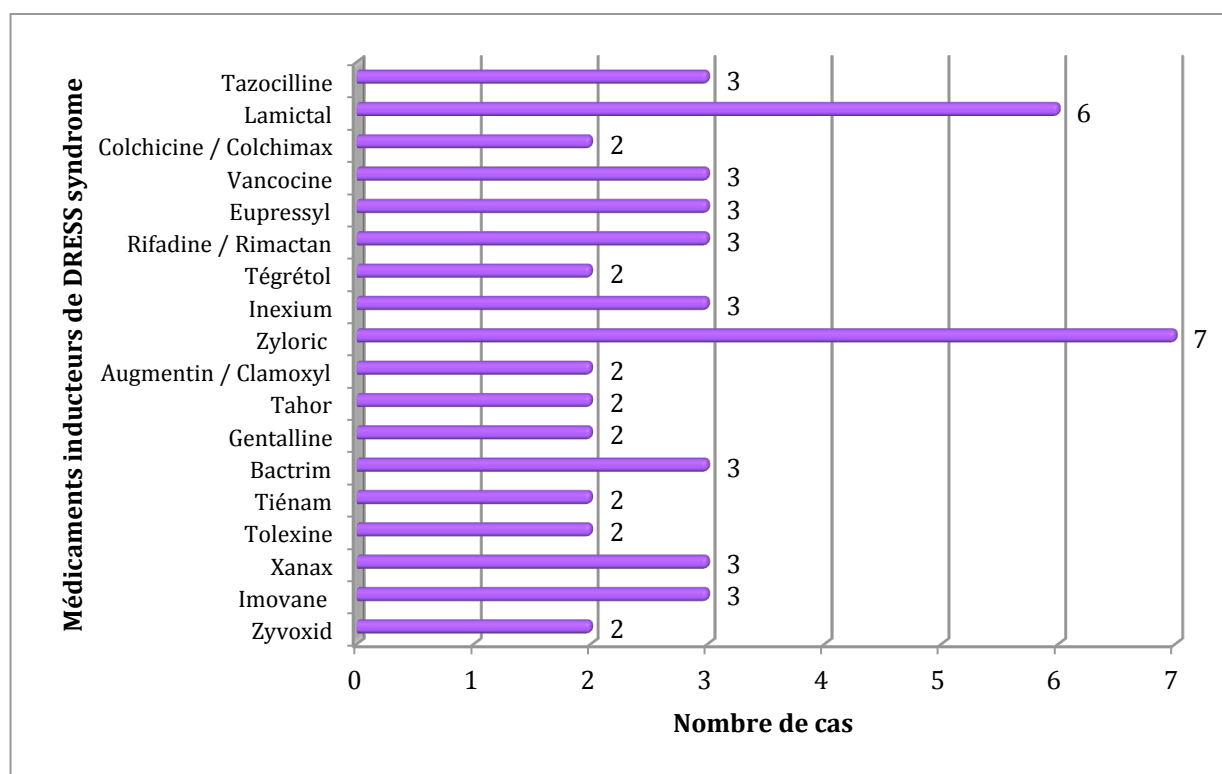


Figure 15 : Répartition en principes des médicaments les plus inducteurs de DRESS syndrome

Sur les 127 médicaments déclarés suspects pour les 39 cas de notre étude, les imputabilités intrinsèques et extrinsèques ont été classés comme tels : 23 médicaments en imputabilité vraisemblable (I3), 18 médicaments en imputabilité plausible (I2) et 86 médicaments en imputabilité douteuse (I1) ; 43 médicaments en effet notoire (B3), 17 médicaments en effet non notoire dans les documents usuels (B2), 66 médicaments en effet non décrit conformément aux définitions (B1) et 1 médicament en effet paraissant tout à fait nouveau après une recherche exhaustive (B0).

Les médicaments ont ensuite été classés dans le tableau 7 suivant selon les degrés d'imputabilité :

| Classe thérapeutique | Médicament incriminé | Effectif | Score intrinsèque | Score extrinsèque |
|---------------------------|----------------------|----------|-------------------|-------------------|
| Cardiologie | Eupressyl | 1 | I2 | B1 |
| | Micardis | 1 | I2 | B1 |
| | Nébivolol | 1 | I2 | B1 |
| | Valsartan | 1 | I3 | B3 |
| | Coolmetec | 1 | I1 | B2 |
| | Fragmine | 1 | I1 | B3 |
| Anesthésie - Rhumatologie | Dafalgan codéiné | 1 | I2 | B1 |
| | Doliprane | 1 | I2 | B2 |
| | Topalgic | 1 | I3 | B1 |
| | Advil | 1 | I1 | B3 |
| | Aspégic | 1 | I2 | B2 |
| | Colchimax | 1 | I2 | B1 |
| | Allopurinol | 3 | I2 | B3 |
| | 3 | I1 | B3 | |
| | 1 | I3 | B3 | |
| Endocrinologie | Velmetia | 1 | I1 | B2 |
| | Glucophage | 1 | I1 | B2 |
| | Fractal | 1 | I1 | B2 |
| | Pravastatine | 1 | I2 | B1 |
| Hépatogastro-entérologie | Esomeprazole | 1 | I2 | B1 |
| | | 1 | I3 | B1 |
| | Pantoprazole | 1 | I1 | B2 |
| | Salazopyrine | 1 | I3 | B3 |
| Psychiatrie | Alprazolam | 1 | I3 | B1 |
| | Urbanyl | 1 | I1 | B3 |
| | Valium | 1 | I3 | B1 |
| | Imovane | 1 | I2 | B1 |
| | Miansérine | 1 | I2 | B1 |
| | Stablon | 1 | I3 | B1 |
| | Neuleptil | 1 | I2 | B1 |
| Aotal | 1 | I3 | B1 | |

| | | | | |
|--------------------------|----------------------|----|----|----|
| Oncologie et immunologie | Iclusig | 1 | I1 | B2 |
| | Imatinib | 1 | I1 | B2 |
| Neurologie | Gardéнал | 1 | I3 | B3 |
| | Lamictal | 3 | I3 | B3 |
| | | 3 | I1 | B3 |
| | Zonergan | 1 | I3 | B2 |
| | Tégréтол | 1 | I1 | B3 |
| 1 | | I3 | B3 | |
| Infectiologie | Zyvoxid | 2 | I1 | B3 |
| | Vancomycine | 3 | I1 | B3 |
| | Tolexine | 1 | I2 | B2 |
| | | 1 | I1 | B3 |
| | Oracilline | 1 | I1 | B2 |
| | Amoxicilline | 1 | I2 | B3 |
| | Oflocet | 1 | I3 | B1 |
| | Axepim | 1 | I1 | B3 |
| | Gentamicine | 2 | I1 | B3 |
| | Dalacine | 1 | I1 | B3 |
| | Pénicilline G | 1 | I1 | B3 |
| | Augmentin | 1 | I3 | B2 |
| | Bactrim | 1 | I1 | B2 |
| | | 2 | I1 | B3 |
| | Targocid | 1 | I3 | B1 |
| | Rifadine | 1 | I3 | B1 |
| | Rimactan | 1 | I1 | B3 |
| | Erythromycine | 1 | I2 | B3 |
| | Tazocilline | 1 | I3 | B3 |
| | | 1 | I1 | B2 |
| | | 1 | I1 | B3 |
| | Tiénam | 1 | I2 | B3 |
| | Birodogyl | 1 | I1 | B2 |
| Triflucan | 1 | I1 | B2 | |
| Victrelis | 1 | I1 | B3 | |
| Aciclovir | 1 | I3 | B1 | |
| Métabolisme | Levocarnil | 1 | I2 | B1 |
| | Princi B | 1 | I3 | B1 |
| Médicaments conseils | Actifed jour et nuit | 1 | I2 | B3 |
| | Fervex | 1 | I1 | B2 |
| | Nicopatch | 1 | I3 | B1 |

Tableau 7 : Classement des médicaments de notre étude en fonction de l'imputabilité

7. Réactivations virales au cours du DRESS

Pour vérifier la théorie de réactivation des herpès virus au cours du DRESS syndrome, nous avons étudié les résultats des sérologies virales de chaque cas obtenu par PCR et il en ressort que :

- 3 patients (7,69%) ont eu une réactivation de l'HHV-6 ;
- 6 patients (15,38%) ont eu une réactivation de l'HHV-7 ;
- 4 patients (10,26%) ont eu une réactivation du CMV ;
- 9 patients (23,08%) ont eu une réactivation de l'EBV ;
- Et enfin, 2 patients (5,13%) ont eu une réactivation de l'HSV1.

8. Calcul des scores RegiSCAR et évaluation de la gravité des DRESS

Pour calculer les scores RegiSCAR des DRESS inclus dans l'étude, nous nous sommes basés sur les critères du groupe RegiSCAR répertoriés dans le tableau 1 et avons établi un tableau Excel qui regroupe les scores RegiSCAR attribués à chaque cas (cf. annexe 3). Il en ressort que le score RegiSCAR 5 est le plus fréquent avec 25,64% (N = 10) des cas, suivi du score RegiSCAR 4 avec 23,08% (N = 9), puis du score RegiSCAR 3 avec 20,51% (N = 8). Ces données sont reprises dans la figure 16 ci-après.

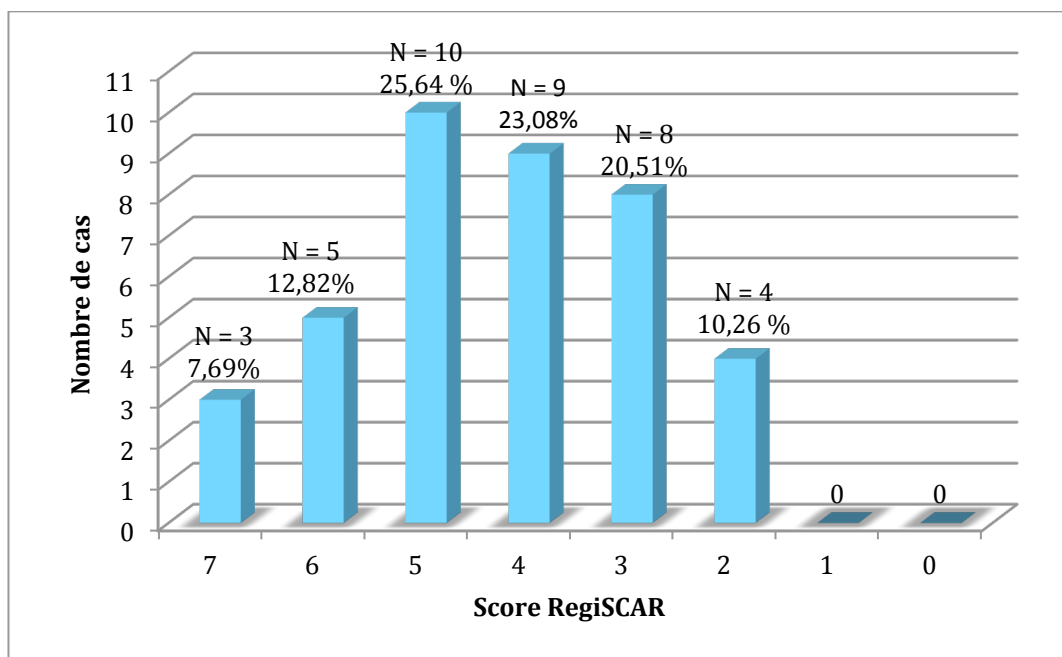


Figure 16 : Fréquence des scores RegiSCAR de l'étude

Grâce aux scores RegiSCAR, on a pu trier les DRESS en différentes catégories (cf. figure 17) et il y avait : 48,72% (N = 19) DRESS probables ; 30,77% (N = 12) DRESS possibles et 20,51% (N = 8) DRESS confirmés.

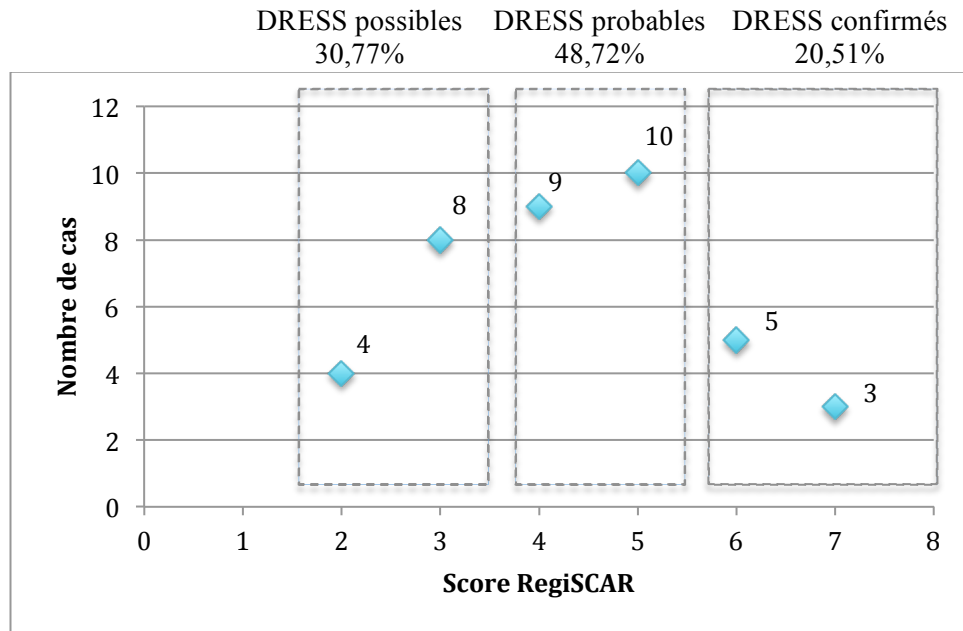


Figure 17 : Nomenclature des DRESS en fonction du score RegiSCAR

Enfin, les DRESS syndromes ont pu être analysés en fonction de la gravité occasionnée au niveau de l'organisme sachant que tous les cas de l'étude ont été qualifiés comme étant des cas graves. Dans 71,79% des cas, les DRESS ont conduit à une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation du patient. Le pronostic vital de la personne a été mis en jeu dans 20,51% des cas. Et, il y a malheureusement eu 2 décès sur les 39 cas analysés ce qui conduit à 5,13%. Aussi, un cas a été classé comme autre situation médicale grave (2,56%). Ces données sont reprises dans la figure 18.

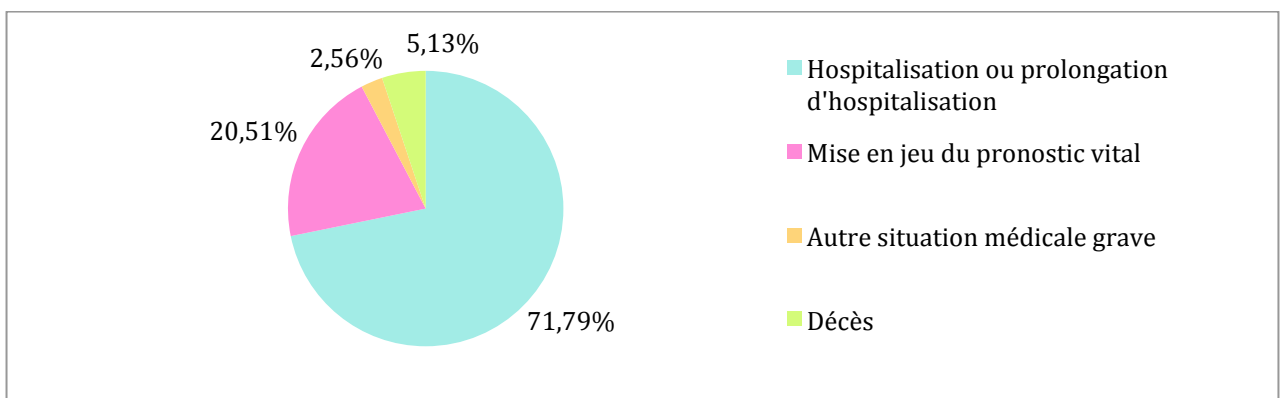


Figure 18 : Répartition des cas graves de DRESS syndrome

9. Evolution des DRESS syndromes

Concernant l'issue des cas, nous voyons heureusement que pour la majorité des patients, c'est à dire 53,85% (N = 21), l'issue a été favorable sans séquelle. 33,33% des patients (N = 13) étaient en cours de rétablissement au moment de l'analyse. Nous avons recensé une guérison avec séquelles qui se manifestaient sur le scanner cérébral par des lésions d'infarctus multiples et d'hématome frontal, et 2 issues ont été fatales dont un décès dû à l'effet et un autre sans rapport avec l'effet. La figure 19 reprend l'ensemble de ces données.

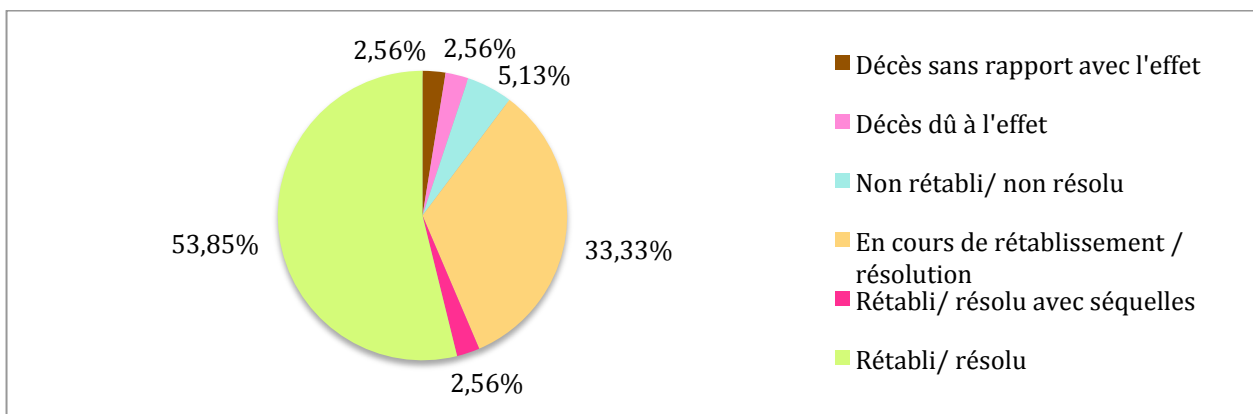


Figure 19 : Evolution au cours des DRESS syndromes

IV. Discussion

1. Interprétation des résultats obtenus

a. Identification du DRESS

Dans ce travail, le diagnostic de DRESS syndrome a été évoqué devant une sémiologie répondant aux critères diagnostiques du groupe RegiSCAR. Le DRESS n'a été reconnu au sein de la communauté médicale et codifié dans la BNPV qu'en 2008, c'est pourquoi nous avons commencé notre étude à cette date-là. Cependant, il est à noter qu'avant il y a dû avoir des cas de DRESS déclarés, mais qui ont probablement été considérés comme des réactions allergiques cutanées simples et que l'atteinte viscérale associée a été mise sur le compte de phénomènes purement toxiques, mais pas forcément associés ensemble. En effet, comme nous l'avons décrit dans le paragraphe d'introduction, cette atteinte a connu plusieurs changements de noms avant de s'appeler DRESS syndrome et a réellement été introduite en 1996 par *Bocquet et al.* [19] De plus, une recrudescence des notifications identifiées comme DRESS a été mise en évidence à partir de l'année 2010 jusqu'à maintenant, puisque 38 cas

(97,44%) de notre étude ont été enregistrés à cette période. Cette hausse est aussi retrouvée dans la littérature puisque de 1965 à 1995, 55 publications contenant les termes « Drug induced Hypersensitivity Syndrome » ont été recensées dans la base de données PubMed contre 708 publications enregistrées de 1996 jusqu'à maintenant. Le choix des termes de cette recherche a été motivé par le fait que l'acronyme DRESS n'a vu le jour qu'en 1996 alors que le DiHS a été adopté beaucoup plus tôt et reste utilisé encore maintenant. Cette augmentation indique également que les médecins sont probablement devenus plus attentifs au diagnostic de cette « nouvelle entité ».

b. Caractéristiques de la population étudiée

Il est reconnu par la communauté scientifique que les réactions cutanées d'origines médicamenteuses sont généralement plus fréquentes chez les femmes. [114], [115] Ce qui ne ressort pas dans notre série où, le sex ratio montre une légère prédominance masculine pour le DRESS syndrome dans la région des Hauts-de-France. En effet, il y a 1,44 homme atteint pour une femme. L'âge de survenue est plus jeune chez les femmes (20 ans ici). Par rapport aux données de la littérature, ce sont bien les adultes qui sont effectivement les plus touchés par cette pathologie puisqu'aucun enfant n'a été inclus dans cette étude ; cette pathologie est d'ailleurs très rare en pédiatrie. [6] L'âge moyen était de 61,3 ans dans notre série. Ce syndrome peut survenir à tout âge d'après *Shiohara et al.* [30], mais nous pouvons supposer que les personnes prenant un traitement composé d'un nombre important de médicaments sont plus à risque de développer un DRESS syndrome. Parmi les facteurs de risques identifiés pour le DRESS que nous avons vu dans la sous-partie « épidémiologie analytique », on recense dans notre enquête les personnes atteintes de cancers (15,38%) et les personnes présentant des antécédents d'allergies médicamenteuses (12,82%). Dans notre étude, 48,72% des patients présentaient des antécédents d'hypertension artérielle, tout comme 31,3% dans l'étude de *Kim et al.* et nous permet d'émettre l'hypothèse que les patients atteints d'HTA peuvent être plus sujets à la survenue d'un DRESS syndrome. [116]

c. Caractéristiques du DRESS syndrome

L'éruption cutanée observée chez tous les patients est le signe clinique le plus répandu et était presque toujours un rash érythémateux maculo-papuleux (66,7%) pouvant aller jusqu'à l'érythrodermie. D'autres types d'atteintes sont également retrouvés comme des lésions prurigineuses (59%), cocardiformes (15,38%), pustuleuses, purpuriques et eczématiformes (2,56% chacune) et sont en accord avec les données de la littérature. [11], [13] L'association

d'un œdème du visage ou du cou, voire exceptionnellement, des mains ou des membres inférieurs, est présente chez 23 patients (59%) et est évocatrice de cette toxidermie. [4], [12], [31] Une atteinte des muqueuses est apparue chez 8 patients (20,51%) touchant principalement la cavité buccale et la muqueuse conjonctivale, voire exceptionnellement, la muqueuse génitale. Cette atteinte est plus accrue dans notre série que dans la littérature, où elle est plus rare et unipolaire et constatée dans moins de 10% des cas. [2], [5] Des adénopathies périphériques sont apparues chez 7 patients (17,95%), ce qui n'est pas très élevé, puisqu'elles sont habituellement présentes dans environ 50% des cas. La fièvre n'a été retrouvée que dans 35,9% des cas ce qui est faible ; néanmoins, cette donnée n'a pas été renseignée dans 30,77% des cas, donc notre résultat est probablement biaisé.

Les atteintes biologiques regroupent classiquement des anomalies de la NFS comme une hyperéosinophilie présente chez 87,2% de nos patients, ce qui coïncide avec les 70 à 80% habituellement retrouvés par l'équipe de *Begon et al.* et une hyperleucocytose, voire plus rarement, une hyperlymphocytose. [5]

Les atteintes viscérales sont dominées dans 59% des cas par des hépatites cytolytiques et/ou cholestatiques anictériques atteignant le foie, ce qui correspond aux pourcentages rapportés dans la littérature (50 à 100%). [68], [74] Les élévations de transaminases vont de modérées à sévères (> 5 à 10 fois la LSN) dans la plupart des cas comme nous l'avons vu dans les données de la littérature. L'atteinte rénale était, quant à elle, présente dans 33,33% des cas, ce que l'on peut corréliser aux données de la littérature (12 à 40%). Sept patients (17,95%) ont développé une insuffisance rénale aiguë, soit la moitié des 30% habituellement observée dans la littérature. [2] L'atteinte pulmonaire touchant 6 patients (15,38%) sera principalement marquée par une altération de la fonction pulmonaire, mais ira jusqu'au SDRA chez la patiente n°30 qui décédera des suites de cette détresse respiratoire. Les atteintes cardiaques étaient présentes chez 10,26% des cas, mais elles étaient très faibles, avec des troubles du rythme, une cardiomégalie ou une augmentation des BNP, comparées à celles que l'on pouvait retrouver dans la littérature telles que la MAE ou myocardite allergique. [59] D'autres atteintes pancréatiques, neurologiques et osseuses ont été mises en évidence, mais apparaissaient de manière exceptionnelle. Par contre, certaines atteintes viscérales (thyroïdiennes, musculaires, hématologiques, gastro-entérologiques) rapportées dans la littérature comme plus rares n'ont pas été rencontrées au cours de notre étude. Ces atteintes poly-viscérales sont responsables des deux décès survenus dans notre étude. Pour la patiente

n°1, on recensait 4 atteintes viscérales : le foie, le rein, le cœur et le pancréas. Pour la patiente n°30, on comptabilisait 3 atteintes d'organes : le foie, les poumons et le cœur. Ce sont l'association de ces atteintes qui sont dangereuses et spécifiques du DRESS syndrome comparé à d'autres toxidermies et qui peuvent amener les patients à être pris en charge en réanimation, ce qui est parfois malheureusement insuffisant en raison des lésions trop nombreuses et trop profondes.

L'étude anatomopathologique permet d'orienter vers le diagnostic de DRESS, mais n'est pas totalement spécifique. [117] Ici, dans notre étude, une biopsie cutanée a été réalisée chez 29 patients et le diagnostic confirmé de DRESS a été posé dans 6 cas. Le DRESS se déclare normalement dans les 2 à 8 semaines après l'initiation du médicament incriminé ; dans cette étude, le délai d'apparition moyen est de $20,8 \pm 15,2$ jours ce qui concorde avec les données de la littérature. Normalement, les symptômes du DRESS doivent persister au minimum 15 jours ou plus selon les critères RegiSCAR, néanmoins, dans 10,26% des cas, le DRESS n'a pas dépassé 15 jours. Dans notre série, la durée moyenne des DRESS est de $40,6 \pm 31,6$ jours ce qui concorde avec la durée moyenne de 32 jours retrouvée par l'équipe de *Kim et al.* [116] Malgré une résolution souvent favorable, cette dernière peut être prolongée de quelques mois à un an, entrecoupée de rémissions et de rechutes cliniques et biologiques. [11]

L'ensemble des cas de cette étude est évalué comme grave ce qui semble pertinent au vu de la pathologie qui est potentiellement mortelle. D'après *Lopez-Rocha et al.*, la mortalité induite par ce syndrome avoisine les 10% à 20%. [8] Dans notre étude, deux cas ont entraîné un décès amenant à un taux de mortalité de 5,13% ce qui correspond à la moitié de la mortalité habituellement retrouvée. La plupart de nos patients (N = 28) ont eu une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital.

A propos du score RegiSCAR, le DRESS syndrome était considéré comme probable ou confirmé dans plus de la moitié des cas (69,23%). Ce résultat est similaire à celui de la revue de la littérature de *Cacoub et al.* portant sur l'ensemble des DRESS retrouvés dans la littérature tout médicament confondu. Cette étude rapporte que dans 72,1% des cas, le DRESS syndrome est probable ou certain. [75] Dans notre série, 71,79% des patients ont été hospitalisés ou ont vu leur séjour à l'hôpital se prolonger ce qui concorde avec les données de l'étude de *Grando et al.* dans laquelle 64,9% des patients ont été hospitalisés à cause du DRESS. [118]

Dans notre série, c'est la réactivation du virus EBV qui est la plus fréquente ce qui est cohérent avec les résultats de l'étude de *Picard et al.*, réalisée en 2010 et qui prouvait que le virus EBV se réactivait dans 42% des cas après l'HHV-6 avec 45%. [31] Ici, le fait que la réactivation d'HHV-6 soit plus faible n'est pas illogique puisque l'on a vu précédemment qu'une charge virale d'HHV-6 non décelable lors de la phase initiale ne permet pas d'exclure une infection latente par le virus HHV-6. D'autant plus que l'absence d'informations, concernant la recherche de réactivations virales, correspond à un peu moins de la moitié des cas (43,6%). Aucun cas de réactivation des virus VHA, VHB, VHC, VHE et VIH n'a été rapporté ce qui confirme qu'il y aurait donc bien un lien entre la réactivation des herpès virus et la survenue du DRESS syndrome. Les réactivations virales ne sont pas recherchées par la communauté scientifique pour tous les herpès virus, mais grâce à l'équipe de *Descamps et al.*, la réactivation de l'HHV-6 a été associée au DRESS syndrome ce qui peut permettre de le différencier par rapport à d'autres toxidermies. [34], [35], [119]

Enfin, cette partie nous permet de démontrer que les données de notre étude sont assez proches de celles de la littérature. En effet, la déclaration des cas de DRESS notifiés au CRPV augmente à partir de l'année 2010. Le syndrome peut survenir à tout âge et touche aussi bien les hommes que les femmes avec une légère prédominance chez les hommes. Une hypertension artérielle pourrait favoriser la survenue de ce syndrome. L'éruption cutanée est majoritairement un rash érythémateux maculo-papuleux. Un œdème du visage ou du cou s'est manifesté. L'hyperéosinophilie est l'atteinte principale retrouvée sur la NFS. Les atteintes viscérales regroupent des atteintes hépatiques, rénales, pulmonaires, cardiaques, neurologiques et pancréatiques. Le foie est d'ailleurs l'organe le plus atteint dans les DRESS syndromes. Le délai de survenue du DRESS est d'environ 3 semaines et sa régression a lieu en 5,8 semaines. La plupart des patients a été hospitalisée à la suite du DRESS syndrome. Dans la majorité des cas, le DRESS était défini comme probable ou confirmé grâce aux critères RegiSCAR. Et enfin, l'EBV était l'herpès virus dont la réactivation virale fut la plus importante. Par contre, dans notre étude, l'atteinte des muqueuses était plus importante que dans la littérature et les adénopathies périphériques et la fièvre étaient moins présentes que dans la littérature. La mortalité était de 5%, ce qui correspond à la moitié du taux de mortalité habituellement retrouvé dans la littérature.

d. Imputabilité des médicaments impliqués dans le DRESS syndrome

Dans notre étude, plusieurs médicaments ont été classés avec un score d'imputabilité I3 B3 c'est à dire avec une imputabilité intrinsèque vraisemblable et une imputabilité extrinsèque décrite dans les ouvrages de référence. Parmi ces médicaments, on recensait le valsartan, l'allopurinol, la salazopyrine, la lamotrigine, le phénobarbital, la carbamazépine, la pipéracilline + tazobactam. Dans la littérature, l'équipe d'*Ozturk et al.* rapporte un cas d'éruption exanthématique due au valsartan qui appuie le fait que ce médicament peut être inducteur de DRESS. [120] Dans notre série, le médicament, incriminé le plus souvent, est l'allopurinol avec 17,95% tout comme dans l'étude réalisée à Taïwan par l'équipe de *Chiou et al.* [71] Les antiépileptiques retrouvés dans notre étude sont décrits dans la littérature par différentes équipes de chercheurs pour être responsables de DRESS et même le zonisamide malgré que l'effet soit peu répertorié ou que les données disponibles soient expérimentales. [17], [76], [77], [80], [83], [121] L'équipe de *Chebbi et al.* rapporte un cas de DRESS syndrome induit par la salazopyrine. [122] Enfin, plusieurs équipes de scientifiques se sont penchées sur les DRESS syndromes induits par la pipéracilline + tazobactam. [123], [124], [125] Toutes ces données nous confirment que ces médicaments sont donc bien associés à l'apparition de DRESS syndrome.

Pour les autres médicaments de l'étude, l'imputabilité s'est avérée parfois plus compliquée à discuter. En effet, pour le tramadol, l'ésoméprazole, l'alprazolam, le diazépam, l'ofloxacine, la teicoplanine, la rifampicine, l'aciclovir, la thiamine + pyroxidine et la doxycycline, l'imputabilité intrinsèque était vraisemblable, mais l'imputabilité extrinsèque n'était pas décrite dans les ouvrages de référence. Des cas de DRESS ont été mis en évidence avec la doxycycline et la rifampicine laissant à penser que ces molécules peuvent être classées parmi les médicaments à suspecter même si leurs RCP n'ont pas encore été modifiés. [86], [87], [126], [127]

L'imputabilité extrinsèque a été validée en B3 par l'équipe du CRPV d'Amiens pour la daltéparine, l'ibuprofène, le clobazam, le linézolide, la vancomycine, la céfépime, la gentamicine, la clindamycine, la pénicilline G, l'érythromycine, la teicoplanine, le bocéprévir, la pseudoéphédrine + diphéhydramine. Cependant, l'imputabilité intrinsèque a été définie comme douteuse ou parfois plausible et nous pousse à penser que ces médicaments ne sont pas classiquement pourvoyeurs de DRESS syndrome. Nous avons donc fait une recherche

bibliographique plus poussée pour savoir s'il existait des publications mentionnant l'une de ces molécules à l'origine de DRESS. L'équipe de *Komericki et al.* a mis en évidence que la daltéparine pouvait donner un exanthème pustuleux généralisé. [128] L'ibuprofène a été associé à un syndrome d'hypersensibilité par l'équipe de *Nanau et al.* [129] Le clobazam a induit l'un des rares cas de DRESS syndrome en pédiatrie qui a été rapporté par *Razanapinaritra et al.* [130] Des cas de DRESS ont été mis en évidence pour le linézolide, la vancomycine, la clindamycine, la teicoplanine, le bocéprévir, [131], [51], [132], [133], [134] Par contre, nous n'avons rien trouvé sur la céfépime, la gentamicine, la pénicilline G, l'érythromycine et la pseudoéphédrine + diphéhydramine dans la littérature. Nous pouvons donc supposer que l'ibuprofène, le clobazam, le linézolide, la vancomycine, la clindamycine, la teicoplanine et le bocéprévir sont des molécules à risque pouvant induire un DRESS syndrome, mais qu'ici dans notre étude, les critères chronologiques et sémiologiques n'étaient pas suffisants pour les imputer parmi les molécules les plus suspectes.

L'amoxicilline + acide clavulanique a été défini comme ayant une imputabilité intrinsèque vraisemblable et une imputabilité extrinsèque telle que l'effet soit peu répertorié ou que les données disponibles soient expérimentales (B1). Le sulfaméthoxazole + triméthoprimine a été classé comme ayant une imputabilité intrinsèque douteuse et une imputabilité extrinsèque bien retrouvée. Ces médicaments comportant une association de 2 molécules, sont décrits dans la littérature comme étant des traitements responsables de DRESS, et on peut plutôt associer ce risque à l'amoxicilline et au sulfaméthoxazole présents dans ces associations. [39], [135], [136], [137]

L'exploration allergologique en dermatologie aide les cliniciens et les pharmacovigilants à discriminer les médicaments suspectés dans l'apparition d'un DRESS ce qui permet en cas de positivité d'augmenter le score sémiologique de l'imputabilité intrinsèque. Malheureusement, dans notre série, nous n'avons quasiment aucun résultat pour ces tests cutanés allergologiques.

Pour aller plus loin, nous avons étudié les médicaments à l'origine des atteintes viscérales et nous remarquons que les antibiotiques sont les plus fréquemment responsables d'atteintes hépatiques avec 34,8%, suivi de près par les antiépileptiques qui comptabilisent 30,43%, puis l'allopurinol avec 21,74% et enfin, les anticancéreux avec 13,04%. Cela coïncide avec l'étude réalisée par l'équipe de *Lin et al.* dont nous avons parlé dans la sous partie « complications

hépatiques » et qui indiquait que les sulfamides semblaient être les médicaments les plus responsables de lésions hépatiques avec 92,9%, suivi des antiépileptiques avec 86,3% et de l'allopurinol avec 78%. [67] L'allopurinol apparaît, dans notre série, comme le médicament le plus incriminé dans les atteintes rénales avec 38,46%. Ce constat se superpose avec les recherches de l'équipe de *Cho et al.* [59] Nous retrouvons, également, la vancomycine comme clairement pourvoyeur d'atteinte rénale et compliquant le DRESS, ce qui peut s'expliquer par la néphrotoxicité de cette molécule quand ses concentrations plasmatiques sont élevées ou bien lors d'un traitement prolongé. Il en est de même pour le Velmetia[®] (sitagliptine + metformine) qui peut altérer la fonction rénale ou engendrer une IRA. La classe des antiépileptiques semble être plus incriminée dans les atteintes neurologiques, cependant nous n'avons eu que 2 atteintes neurologiques dans l'étude. L'allopurinol semble être impliqué dans l'atteinte pancréatique, mais là encore nous n'avons que 2 atteintes pancréatiques dans ce travail. Pour l'atteinte cardiaque, nous suspectons l'Iclusig[®] et l'allopurinol car selon leurs RCP, ces molécules peuvent engendrer des infarctus du myocarde, de la fibrillation atriale, de l'angor ou de la bradycardie. Enfin, concernant l'atteinte pulmonaire, c'est le Bactrim[®], l'Aspégic[®] et l'Iclusig[®] qui peuvent donner des infiltrats pulmonaires, des œdèmes pulmonaires, une dyspnée, une toux et un épanchement pleural d'après leurs RCP.

Dans notre série, les molécules présentes dans une majorité de cas avec un score RegiSCAR probable ou confirmé et dont le RCP mentionne le DRESS syndrome sont l'allopurinol, le sulfaméthoxazole + triméthoprim, la lamotrigine, la carbamazépine, la rifampicine et la vancomycine.

e. Profil type d'un patient déclenchant un DRESS syndrome

A l'aide de toutes les données recueillies dans notre étude, nous avons pu réaliser le profil type d'un patient atteint de DRESS syndrome :

- Sexe masculin, âgé d'environ 60 ans ;
- Antécédents d'hypertension artérielle, de dyslipidémie ou de cancer ;
- Traité par de l'allopurinol ou de la lamotrigine ;
- Rash érythémateux maculo-papuleux apparu environ 20 jours après la prise du médicament ;
- Présence d'atteintes viscérales à type d'hépatite cytolytique et/ou cholestatique anictérique ou insuffisance rénale aiguë ;

- Hyperéosinophilie retrouvée d'environ $3\,290/\text{mm}^3$ et éventuellement associée à une hyperleucocytose d'environ $17\,257/\text{mm}^3$;
- Réactivation de l'EBV ou du HHV-7 ;
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation à cause de ce DRESS ;
- Après environ 40 jours, disparition du DRESS sans séquelle ;
- Score RegiSCAR 5 attribué à ce DRESS le classant ainsi comme probable.

2. Intérêts et limites de notre travail

Notre étude présentait quelques contraintes. Elle est rétrospective et descriptive et le nombre de cas est relativement faible. C'est pourquoi l'interprétation des résultats doit rester prudente. En effet, pour certains critères, les données cliniques et paracliniques disponibles étaient de faible qualité ou ne figuraient pas dans le dossier de pharmacovigilance, ce qui entraîne un biais d'informations. C'est notamment le cas avec les antécédents allergiques, la durée du DRESS, l'hyperthermie, la description des atteintes viscérales, les éventuelles réactivations virales et les bilans biologiques qui sont des données essentielles pour caractériser un DRESS et sont pourtant systématiquement recherchées par les pharmacovigilants au moment de la documentation du cas en vue de son analyse.

De plus, tous les cas d'effets indésirables ne sont malheureusement pas toujours rapportés aux CRPV, alors que la déclaration de ces réactions indésirables est pourtant obligatoire en raison notamment de leur gravité potentielle. Il arrive trop souvent qu'un professionnel de santé considère qu'il n'est pas nécessaire de déclarer une réaction médicamenteuse grave lorsqu'elle est déjà connue et figure dans le RCP du médicament en cause. Ceci explique une partie du phénomène de sous-notification des cas en pharmacovigilance. Effectivement, des études ont chiffré ce manque de déclarations à des valeurs allant de 90 à 95% du total des effets indésirables médicamenteux. [138], [139], [140] Le recueil des données qui repose uniquement sur le volontariat des professionnels de santé et maintenant des patients est d'ailleurs l'une des limites du système de pharmacovigilance. Sans notifications, il n'y a pas de signal.

Nous nous sommes limités à l'étude des cas de DRESS notifiés au CRPV d'Amiens. Cependant, notre étude aurait été encore plus pertinente si nous avions élargi notre recrutement à l'ensemble des cas issus de la BNPV et procédé à une étude nationale multicentrique. En effet, nous n'avions que 39 cas pour pouvoir décrire les caractéristiques du

DRESS syndrome, et certains aspects cliniques plus rares (atteintes viscérales pulmonaire, cardiaque, pancréatique et neurologique) n'étaient pas assez représentatifs pour tirer des conclusions.

Le DRESS syndrome est une entité dont le diagnostic est difficile, malgré l'existence de plusieurs outils comme le score RegiSCAR aidant à orienter le diagnostic. La collecte de l'ensemble des médicaments pris dans les derniers mois et la réalisation d'un bilan biologique complet peuvent être un véritable challenge, en particulier lorsque le recueil a lieu sur des données de pharmacovigilance puisqu'il n'est pas toujours évident d'obtenir l'intégralité des informations pourtant nécessaire au score. De plus, l'existence de médicaments co-suspects étant réputés pour déclencher des DRESS syndromes rend l'analyse complexe pour identifier le médicament le plus suspect. Il est souvent tentant d'incriminer la molécule ayant le score d'imputabilité extrinsèque le plus élevé. On parle alors de biais de notoriété. En pharmacovigilance, cependant, il faut davantage privilégier le score d'imputabilité intrinsèque notamment lorsqu'il s'agit d'un effet grave comme le DRESS potentiellement mortel afin de n'omettre aucun médicament suspect.

Une autre limite de cette étude était que nous n'avons récupéré aucune information concernant la génétique, alors que dans la littérature ces données nous permettent d'évaluer le profil des personnes atteintes de DRESS et même parfois de pouvoir éviter un DRESS puisque certains individus peuvent présenter un terrain de susceptibilité génétique. En effet, selon le profil HLA des personnes, certaines molécules identifiées comme l'allopurinol ou l'abacavir par exemple, ne peuvent pas leur être administrées puisque ces patients sont plus à risque de développer un DRESS.

CONCLUSION

Le DRESS est une pathologie rare [6], [75] dont l'incidence pourrait être sous-estimée en raison de la méconnaissance de cette atteinte par certains médecins et de son point de départ atypique et peu caractéristique à la suite des prises médicamenteuses parfois datant de plusieurs semaines. En effet, même si la sous-notification est évidente, seulement 39 cas de DRESS ont été notifiés en 10 ans au CRPV d'Amiens, ce qui est très peu alors qu'il s'agit d'une pathologie grave potentiellement mortelle (2 décès ont été répertoriés dans la présente étude). Trop rare pour être détectée lors des essais précédant l'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament, cette SCAR doit être notifiée par les professionnels de santé aux centres régionaux de pharmacovigilance pour permettre d'améliorer les connaissances sur le médicament et afin d'en assurer le suivi.

Dans notre série, les aspects cliniques du DRESS étaient variés, mais les plus fréquemment rapportés étaient une atteinte cutanée à type d'éruption exanthémateuse maculo-papuleuse, une hyperéosinophilie, une atteinte hépatique et un œdème du visage ou du cou. Ces résultats indiquent qu'un DRESS devrait être suspecté et recherché non seulement en cas d'éruption cutanée, mais aussi, lorsque ces autres symptômes apparaissent.

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore totalement élucidés, mais nous savons que le DRESS syndrome résulte d'une interaction complexe entre le médicament, un ou plusieurs virus de la famille des herpès virus et une dysrégulation immunitaire sur un terrain de prédisposition génétique probable.

Dans cette étude, tout comme dans la littérature, l'allopurinol semble être le médicament le plus à risque de provoquer un DRESS syndrome. Il est également le médicament que l'on retrouve dans la majorité des atteintes viscérales (foie, rein, pancréas et cœur).

Le DRESS syndrome n'est pas prévisible comme toute hypersensibilité et survient classiquement lors d'une utilisation du médicament conforme au RCP. En tant que futur pharmacien d'officine et professionnel de santé, il me paraît important au niveau du conseil pharmaceutique d'informer le patient, dès lors que celui-ci se voit prescrire des médicaments

potentiellement connus comme pourvoyeurs de DRESS afin qu'il soit attentif à tous symptômes inhabituels (éruption cutanée ou aggravation d'une éruption existante...).

En effet, l'exercice professionnel pharmaceutique est en pleine mutation et le pharmacien d'officine est désormais de plus en plus appelé à apporter des conseils sur le bon usage, sur les risques iatrogènes et à orienter les patients qui se présentent à l'officine avec des symptômes cliniques atypiques. De par sa formation pharmaco-clinique, il est tout à fait à même de reconnaître des symptômes sévères et de conseiller au patient de revoir rapidement son médecin traitant ou de se rendre aux urgences.

Les missions du pharmacien s'étendent de plus en plus, vaccination, éducation thérapeutique, bilan de médication, repérage et dépistage de pathologies et même, on envisage de lui donner le droit de prescrire certains médicaments dans des pathologies précises. On peut enfin citer les chimiothérapies orales qui arrivent à l'officine prescrites dans le cadre de différents types de cancers. Dans ce contexte, il est très important que les pharmaciens soient formés davantage à l'aspect clinique d'une pathologie qu'elle soit classiquement rencontrée en ville, plus rare ou nouvelle. Au-delà de notre formation initiale, le stage de 5^{ème} année hospitalo-universitaire est l'occasion d'apprendre de multiples notions cliniques comme cela a été le cas pour moi de découvrir cette pathologie rare qu'est le DRESS.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J.-F. Nicolas, “Hypersensibilité aux médicaments,” *Rev. Prat.*, vol. 65, pp. 967–989, Septembre 2015.
- [2] F. Ranchon and A. Gouraud, “DRESS syndrome ou syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse : importance et difficultés du diagnostic précoce,” Septembre 2009. http://allergo.lyon.inserm.fr/CCR2A/Bibliographie/DRESS-Fiche_Technique_VIGIttox.pdf [Consulté le : 22 février 2017].
- [3] J. R. Sullivan and N. H. Shear, “The drug hypersensitivity syndrome : what is the pathogenesis ?,” *Arch. Dermatol.*, vol. 137, no. 3, pp. 357–364, Mar. 2001.
- [4] Y. A. Tehrany, E. Lafitte, O. Groscurin, and D. Spoerl, “Syndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms),” *Rev. Med. Suisse*, vol. 12, pp. 684–690, Jun. 2016.
- [5] E. Begon and J.-C. Roujeau, “Syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms),” *Ann. Dermatol. Vénéréologie*, vol. 131, no. 3, pp. 293–297, Mars 2004.
- [6] A. Hiransuthikul, T. Rattananupong, J. Klaewsongkram, P. Rerknimitr, M. Pongprutthipan, and K. Ruxrungtham, “Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) : 11 years retrospective study in Thailand,” *Allergol. Int.*, vol. 65, no. 4, pp. 432–438, Oct. 2016.
- [7] S. Tas and T. Simonart, “Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome),” *Acta Clin. Belg.*, vol. 54, no. 4, pp. 197–200, Aug. 1999.
- [8] E. López-Rocha *et al.*, “Prevalence of DRESS syndrome,” *Rev. Alerg. Mex. Tecamachalco Puebla Mex. 1993*, vol. 61, no. 1, pp. 14–23, Mar. 2014.
- [9] C. Prins and L. French, “Vous avez dit «DRESS»? Une nouvelle approche du syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse,” *Rev. Médicale Suisse*, vol. 2434, Avril 2003.
- [10] S. Cosconéa, N. Franck, and P. Sogni, “Syndrome DRESS et atteinte hépatique,” *Lett. Hépto-Gastroentérologie*, vol. 15, no. 3, pp. 140–142, 2012.
- [11] B. Lebrun-Vignes and L. Valeyrie-Allanore, “Toxidermies,” *Rev. Médecine Interne*, vol. 36, no. 4, pp. 256–270, Avril 2015.
- [12] W. J. Pichler *et al.*, “Syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Une allergie médicamenteuse grave souvent méconnue,” *Forum Med Suisse*, vol. 11, no. 48, pp. 879–884, 2011.
- [13] Y.-C. Chen, Y.-T. Cho, C.-Y. Chang, and C.-Y. Chu, “Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features,” *Dermatol. Sin.*, vol. 31, no. 4, pp. 196–204, Dec. 2013.

- [14] P. R. Criado, R. F. J. Criado, J. de M. Avancini, and C. G. Santi, “Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) : a review of current concepts,” *An. Bras. Dermatol.*, vol. 87, no. 3, pp. 435–449, 2012.
- [15] [Université Médicale Virtuelle Francophone, “Orientation diagnostique devant un syndrome mononucléosique.” http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_334/site/html/cours.pdf[Consulté le : 16 octobre 2018].
- [16] Laboratoire d’hématologie du CHU d’Angers, “Hyperéosinophilie franche.” <http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=31>. [Consulté le : 16 octobre 2018].
- [17] Y. Aihara, S.-I. Ito, Y. Kobayashi, Y. Yamakawa, M. Aihara, and S. Yokota, “Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 149, no. 1, pp. 165–169, Jul. 2003.
- [18] Y. Kano, M. Seishima, and T. Shiohara, “Hypogammaglobulinemia as an early sign of drug-induced hypersensitivity syndrome,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 55, no. 4, pp. 727–728, Oct. 2006.
- [19] H. Bocquet, M. Bagot, and J. C. Roujeau, “Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms : DRESS),” *Semin. Cutan. Med. Surg.*, vol. 15, no. 4, pp. 250–257, Dec. 1996.
- [20] W.-K. Syn, D. J. Naisbitt, A. P. Holt, M. Pirmohamed, and D. J. Mutimer, “Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome,” *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 59, no. 8, pp. 988–991, Aug. 2005.
- [21] E. Knudtson, M. Para, H. Boswell, and P. Fan-Havard, “Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine-containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 101, no. 5 Pt 2, pp. 1094–1097, May 2003.
- [22] H. Hagiya *et al.*, “Reactivation of Human Herpes Virus-6 in the Renal Tissue of a Patient with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRESS),” *Intern. Med.*, vol. 55, no. 13, pp. 1769–1774, Jul. 2016.
- [23] D. Morikawa, E. Hiraoka, K. Obunai, and Y. Norisue, “Myocarditis Associated with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome : A Case Report and Review of the Literature,” *Am. J. Case Rep.*, vol. 19, pp. 978–984, Aug. 2018.
- [24] E. Rubenstein *et al.*, “Myocardite éosinophilique avec défaillance multiviscérale dans le cadre d’un DRESS : premier cas dû à la Lamotrigine[®],” *Rev. Médecine Interne*, vol. 35, pp. A109–A110, Décembre 2014.

- [25] J.-C. Roujeau, L. Allanore, Y. Liss, and M. Mockenhaupt, “Severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCAR) : definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition,” *Dermatol Sin.*, vol. 27, no. 2, pp. 203–9, 2009.
- [26] S. H. Kardaun *et al.*, “Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist ?,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 156, no. 3, pp. 609–611, Mar. 2007.
- [27] H. Peyrière *et al.*, “Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 155, no. 2, pp. 422–428, Aug. 2006.
- [28] V. Descamps *et al.*, “Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS),” *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 137, no. 11, pp. 703–708, Novembre 2010.
- [29] T. Shiohara, M. Iijima, Z. Ikezawa, and K. Hashimoto, “The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 156, no. 5, pp. 1083–1084, May 2007.
- [30] T. Shiohara, M. Inaoka, and Y. Kano, “Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS) : A Reaction Induced by a Complex Interplay among Herpesviruses and Antiviral and Antidrug Immune Responses,” *Allergol. Int.*, vol. 55, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2006.
- [31] D. Picard *et al.*, “Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) : A Multiorgan Antiviral T Cell Response,” *Sci. Transl. Med.*, vol. 2, no. 46, p. 46ra62-46ra62, Aug. 2010.
- [32] P. Joly, “Le syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse : une réactivation virale endogène et non une allergie !,” *Rev. Médecine Interne*, vol. 32, no. 1, pp. 1–2, Janvier 2011.
- [33] T. Ishida, Y. Kano, Y. Mizukawa, and T. Shiohara, “The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome,” *Allergy*, vol. 69, no. 6, pp. 798–805, Jun. 2014.
- [34] V. Descamps, “Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) et human herpesvirus 6 (HHV-6),” *J. Anti-Infect.*, vol. 18, no. 2, pp. 64–69, Jun. 2016.
- [35] V. Descamps *et al.*, “Association of Human Herpesvirus 6 Infection With Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms,” *Arch. Dermatol.*, vol. 137, no. 3, pp. 301–304, Mar. 2001.
- [36] J.-F. Augusto *et al.*, “A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 24, no. 9, pp. 2940–2942, Sep. 2009.

- [37] K. Miyashita *et al.*, “Involvement of Human Herpesvirus 6 Infection in Renal Dysfunction Associated with DIHS/DRESS,” *Acta Derm. Venereol.*, vol. 96, no. 1, pp. 114–115, Jan. 2016.
- [38] L. Mardivirin, V. Descamps, A. Lacroix, S. Delebassée, and S. Ranger-Rogez, “Early effects of drugs responsible for DRESS on HHV-6 replication in vitro,” *J. Clin. Virol.*, vol. 46, no. 3, pp. 300–302, Nov. 2009.
- [39] L. Mardivirin *et al.*, “Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) : report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro,” *Eur. J. Dermatol.*, vol. 20, no. 1, pp. 68–73, Jan. 2010.
- [40] Descamps V., “Réactivations virales et DRESS,” 20 Janvier 2011. http://allergo.lyon.inserm.fr/SAM_2011/DESCAMPS_DRESS_2011.pdf. [Consulté le: 8 avril 2019].
- [41] W. J. Pichler, “Drug Hypersensitivity Reactions: Classification and Relationship to T-Cell Activation,” *Drug Hypersensitivity*, pp. 168–189, 2007.
- [42] R. Abe, “Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis,” *J. Dermatol.*, vol. 42, no. 1, pp. 42–48, Jan. 2015.
- [43] P. Demoly, “Les allergies médicamenteuses,” *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, vol. 10, no. 1, pp. 34–43, 2007.
- [44] W. J. Pichler, “Delayed Drug Hypersensitivity Reactions,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 139, no. 8, p. 683, Oct. 2003.
- [45] W. J. Pichler, “Modes of presentation of chemical neoantigens to the immune system,” *Toxicology*, vol. 181–182, pp. 49–54, Dec. 2002.
- [46] J. C. Roujeau, J. M. Bonnetblanc, J. L. Schmutz, and B. Crickx, “Iatrogénie. Diagnostic et prévention,” *Ann Dermatol Venereol*, vol. 129, p. 2S163–2S169, 2002.
- [47] E. Collet and B. Bonniaud, “Les 7 toxidermies : présentation clinique,” *Rev. Fr. Allergol.*, vol. 56, no. 3, pp. 109–111, Avril 2016.
- [48] N. Brahim, E. Maubec, T. Petit, B. Crickx, and V. Descamps, “Pustulose exanthématique aiguë généralisée induite par le phloroglucinol (Spasfon®),” *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 144, no. 6, pp. 423–425, Juin 2017.
- [49] J. Roujeau, “Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson,” *Rev. Prat.*, vol. 57, no. 11, p. 1165, 2007.
- [50] Collège National des Enseignants de Dermatologie, “Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses.” http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_30/site/html/4_2.html. [Consulté le : 16 octobre 2018].

- [51] M.-E. Cariou *et al.*, “Dress (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) suite à la prise de vancomycine : à propos d’un cas,” in *Annales de Biologie Clinique*, vol. 71, pp. 190–195, 2013.
- [52] M. M. Avram and M. Hoang, “Case 20-2009 - A 79-Year-Old Woman with a Blistering Cutaneous Eruption,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no. 26, pp. 2771–2777, Jun. 2009.
- [53] M.-E. Sarre, M. Drouet, Y. Le Corre, and L. Martin, “Un cas de maladie sérique attribuée à un aéro-allergène,” *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 142, no. 12, Supplement, p. S503, Décembre. 2015.
- [54] P. Karmacharya *et al.*, “Rituximab-induced serum sickness : A systematic review,” *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 45, no. 3, pp. 334–340, Dec. 2015.
- [55] A. Tripathi and P. A. Greenberger, “Bupropion hydrochloride induced serum sickness-like reaction,” *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.*, vol. 83, no. 2, pp. 165–166, Aug. 1999.
- [56] I. Marie, “Lupus, polymyosites, dermatomyosites et syndrome de Sjögren d’origine médicamenteuse et toxique,” *Médecine Thérapeutique*, vol. 14, no. 4, pp. 237–246, 2008.
- [57] C. Masson, T. Couchouron, and M. Audran, “Lupus induits,” *Rev. Rhum.*, vol. 72, no. 2, pp. 168–175, Février 2005.
- [58] A. Combes, “Myocardites aiguës,” *Presse Médicale*, vol. 41, no. 6, pp. 621–627, 2012.
- [59] Y.-T. Cho, C.-W. Yang, and C.-Y. Chu, “Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) : An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 6, Jun. 2017.
- [60] B. Fatrez *et al.*, “Méningo-encéphalite herpétique compliquant un DRESS,” *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 144, no. 12, Supplement, pp. S145–S146, Décembre 2017.
- [61] S. G. Kosseifi, B. Guha, D. N. Nassour, D. S. Chi, and G. Krishnaswamy, “The Dapsone Hypersensitivity Syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations,” *J. Occup. Med. Toxicol. Lond. Engl.*, vol. 1, p. 9, Jun. 2006.
- [62] N. Favrolt *et al.*, “Syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse avec manifestations systémiques sévères après traitement par minocycline,” *Rev. Mal. Respir.*, vol. 24, no. 7, pp. 892–895, Septembre 2007.
- [63] R. J. Atkinson, G. Dennis, S. S. Cross, M. E. McAlindon, B. Sharrack, and D. S. Sanders, “Eosinophilic colitis complicating anti-epileptic hypersensitivity syndrome: an indication for colonoscopy ?,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 60, no. 6, pp. 1034–1036, Dec. 2004.

- [64] I. A. Eland, A. S. M. Dofferhoff, R. Vink, P. E. Zondervan, and B. H. C. Stricker, "Colitis May Be Part of the Antiepileptic Drug Hypersensitivity Syndrome," *Epilepsia*, vol. 40, no. 12, pp. 1780–1783, Dec. 1999.
- [65] C. Balatsinou *et al.*, "Eosinophilic esophagitis is a component of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome : Description of two cases," *Dig. Liver Dis.*, vol. 40, no. 2, pp. 145–148, Feb. 2008.
- [66] M. C. Carroll, K. A. Yueng-Yue, N. B. Esterly, and B. A. Drolet, "Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in Pediatric Patients," *PEDIATRICS*, vol. 108, no. 2, pp. 485–492, Aug. 2001.
- [67] I.-C. Lin *et al.*, "Liver injury in patients with DRESS : A clinical study of 72 cases," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 72, no. 6, pp. 984–991, Jun. 2015.
- [68] C.-C. Ang, Y.-S. Wang, E.-L. M. Yoosuff, and Y.-K. Tay, "Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome : A study of 27 patients," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 63, no. 2, pp. 219–227, Aug. 2010.
- [69] Y. Kano, T. Ishida, K. Hirahara, and T. Shiohara, "Visceral Involvements and Long-term Sequelae in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome," *Med. Clin. North Am.*, vol. 94, no. 4, pp. 743–759, Jul. 2010.
- [70] L. M. Sommers and R. B. Schoene, "Allopurinol Hypersensitivity Syndrome Associated With Pancreatic Exocrine Abnormalities and New-Onset Diabetes Mellitus," *Arch. Intern. Med.*, vol. 162, no. 10, pp. 1190–1192, May 2002.
- [71] C.-C. Chiou *et al.*, "Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan," *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 22, no. 9, pp. 1044–1049, Sep. 2008.
- [72] I. Gentile, M. Talamo, and G. Borgia, "Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation ? Report of a case and literature review," *BMC Infect. Dis.*, vol. 10, p. 49, Mar. 2010.
- [73] C. Sallé De Chou, L. Valeyrie-Allanore, V. Descamps, S. Amarger, D. Staumont-Sallé, and A. Barbaud, "Syndrome d'activation macrophagique : une complication méconnue du DRESS," *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 141, no. 12, Supplement, pp. S275–S276, Décembre 2014.
- [74] Y.-C. Chen, H.-C. Chiu, and C.-Y. Chu, "Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms : a retrospective study of 60 cases," *Arch. Dermatol.*, vol. 146, no. 12, pp. 1373–1379, Dec. 2010.
- [75] P. Cacoub *et al.*, "The DRESS Syndrome : A Literature Review," *Am. J. Med.*, vol. 124, no. 7, pp. 588–597, Jul. 2011.
- [76] X. Wang *et al.*, "Lamotrigine induced DIHS/DRESS : Manifestations, treatment, and outcome in 57 patients," *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 138, pp. 1–7, Nov. 2015.

- [77] B. Blaszczyk, M. Szpringer, S. J. Czuczwar, and W. Lasoń, "Single centre 20 year survey of antiepileptic drug-induced hypersensitivity reactions," *Pharmacol. Rep.*, vol. 65, no. 2, pp. 399–409, Mar. 2013.
- [78] H. Taillia *et al.*, "Syndrome d'hypersensibilité aux antiépileptiques. Cas particulier de la lamotrigine," *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 165, no. 10, pp. 821–827, Oct. 2009.
- [79] M. Saha, S. Gorai, and V. Madhab, "Oxcarbazepine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome presenting as exfoliative dermatitis," *J. Pharmacol. Pharmacother.*, vol. 7, no. 3, pp. 142–145, 2016.
- [80] K. N. Naveen, M. S. Ravindra, V. V. Pai, V. Rai, S. B. Athanikar, and M. Girish, "Lamotrigine induced DRESS syndrome," *Indian J. Pharmacol.*, vol. 44, no. 6, pp. 798–800, 2012.
- [81] V. Vila Nova, C. Cotta, G. da Ponte, and S. Mendes, "1738 – The lethal potential of lamotrigine - dress syndrome," *Eur. Psychiatry*, vol. 28, p. 1, Jan. 2013.
- [82] N. Schaub and A. J. Bircher, "Severe hypersensitivity syndrome to lamotrigine confirmed by lymphocyte stimulation in vitro," *Allergy*, vol. 55, no. 2, pp. 191–193, Feb. 2000.
- [83] Y. Fujita *et al.*, "Acute Kidney Injury Caused by Zonisamide-Induced Hypersensitivity Syndrome," *Intern. Med.*, vol. 49, no. 5, pp. 409–413, 2010.
- [84] R. J. Brown *et al.*, "Minocycline-Induced Drug Hypersensitivity Syndrome Followed by Multiple Autoimmune Sequelae," *Arch. Dermatol.*, vol. 145, no. 1, pp. 63–66, Jan. 2009.
- [85] "Minocycline, restriction d'utilisation et modalités de prescription," VIDAL. https://www.vidal.fr/actualites/3393/minocycline_restriction_d_utilisation_et_modalites_de_prescription/. [Consulté : 20 décembre 2018].
- [86] C. Mailhol, C. Tremeau-Martinage, C. Paul, A. Godel, L. Lamant, and F. Giordano-Labadie, "DRESS syndrome sous doxycycline," *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 137, no. 1, pp. 40–43, Janvier 2010.
- [87] D. T. Robles *et al.*, "Severe Drug Hypersensitivity Reaction in a Young Woman Treated with Doxycycline," *Dermatology*, vol. 217, no. 1, pp. 23–26, 2008.
- [88] A. Pal, S. Sen, A. Biswas, S. M. Naser, and S. K. Tripathi, "A rare case of DRESS syndrome caused by vancomycin," *J. Acute Med.*, vol. 5, no. 3, pp. 74–76, Sep. 2015.
- [89] K. S. Fields, M. J. Petersen, E. Chiao, and P. Tristani-Firouzi, "Case reports : treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIG)," *J. Drugs Dermatol. JDD*, vol. 4, no. 4, pp. 510–513, Aug. 2005.
- [90] A. Angel-Moreno-Maroto, L. Suárez-Castellano, M. Hernández-Cabrera, and J.-L. Pérez-Arellano, "Severe efavirenz-induced hypersensitivity syndrome (not-DRESS) with acute renal failure," *J. Infect.*, vol. 52, no. 2, pp. e39-40, Feb. 2006.

- [91] P. Bossi, D. Colin, F. Bricaire, and E. Caumes, "Hypersensitivity Syndrome Associated with Efavirenz Therapy," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 30, no. 1, pp. 227–228, Jan. 2000.
- [92] J. D. Ma, K. C. Lee, and G. M. Kuo, "HLA-B*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity," *PLoS Curr.*, vol. 2, Dec. 2010.
- [93] E. J. Phillips, W.-H. Chung, M. Mockenhaupt, J.-C. Roujeau, and S. A. Mallal, "Drug hypersensitivity : Pharmacogenetics and clinical syndromes," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 127, no. 3, pp. S60–S66, Mar. 2011.
- [94] S. Valade *et al.*, "DRESS syndrome à la phénylbutazone," *Rev. Médecine Interne*, vol. 30, no. 8, pp. 708–710, Aug. 2009.
- [95] F. Michel, J.-C. Navellou, D. Ferraud, E. Toussirot, and D. Wendling, "DRESS syndrome sous traitement par sulfasalazine au cours de la polyarthrite rhumatoïde," *Rev. Rhum.*, vol. 72, no. 1, pp. 92–96, Jan. 2005.
- [96] M. L. Bouyssou-Gauthier, C. Bédane, S. Boulinguez, and J. M. Bonnetblanc, "Photosensitivity with sulfasalazopyridine hypersensitivity syndrome," *Dermatol. Basel Switz.*, vol. 198, no. 4, pp. 388–390, 1999.
- [97] A. A. Mihas, D. J. Goldenberg, and R. L. Slaughter, "Sulfasalazine Toxic Reactions : Hepatitis, Fever, and Skin Rash With Hypocomplementemia and Immune Complexes," *JAMA*, vol. 239, no. 24, pp. 2590–2591, Jun. 1978.
- [98] R. P. Sotolongo, L. I. Neefe, C. Rudzki, and K. G. Ishak, "Hypersensitivity reaction to sulfasalazine with severe hepatotoxicity," *Gastroenterology*, vol. 75, no. 1, pp. 95–99, Jul. 1978.
- [99] M. Tohyama *et al.*, "Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6," *Arch. Dermatol.*, vol. 134, no. 9, pp. 1113–1117, Sep. 1998.
- [100] H. J. Milionis, A. Skopelitou, and M. S. Elisaf, "Hypersensitivity syndrome caused by amitriptyline administration," *Postgrad. Med. J.*, vol. 76, no. 896, pp. 361–363, Jun. 2000.
- [101] F. Beer, "Réactions cutanées aux médicaments utilisés en cardiologie," *Derm. Mag*, vol. 1, no. 1, pp. 35–39, 2013.
- [102] M. Korbi *et al.*, "DRESS à l'allopurinol compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique," *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 142, no. 12, pp. 767–770, Décembre 2015.
- [103] R. Shalom, S. Rimbroth, D. Rozenman, and A. Markel, "Allopurinol-induced recurrent DRESS syndrome : pathophysiology and treatment," *Ren. Fail.*, vol. 30, no. 3, pp. 327–329, 2008.
- [104] S. Yaylacı, M. V. Demir, T. Temiz, A. Tamer, and M. I. Uslan, "Allopurinol-induced DRESS syndrome," *Indian J. Pharmacol.*, vol. 44, no. 3, pp. 412–414, 2012.

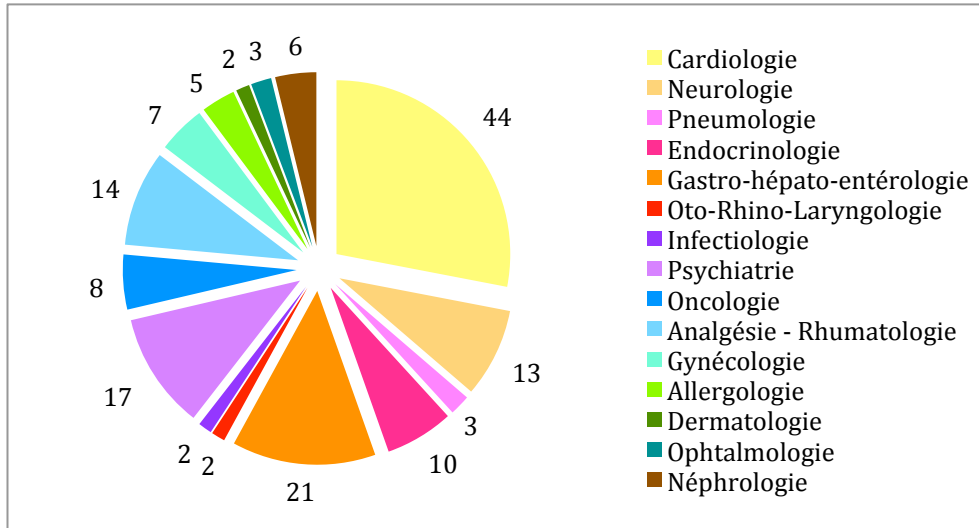
- [105] J. Z. Singer and S. L. Wallace, "The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality," *Arthritis Rheum.*, vol. 29, no. 1, pp. 82–87, Jan. 1986.
- [106] S. Itha, A. Kumar, S. Dhingra, and G. Choudhuri, "Dapsone induced cholangitis as a part of dapsone syndrome : a case report," *BMC Gastroenterol.*, vol. 3, no. 1, p. 21, Aug. 2003.
- [107] K. V. Vinod, K. Arun, and T. K. Dutta, "Dapsone hypersensitivity syndrome : A rare life threatening complication of dapsone therapy," *J. Pharmacol. Pharmacother.*, vol. 4, no. 2, pp. 158–160, 2013.
- [108] P. Cacoub, V. Descamps, O. Meyer, C. Speirs, P. Belissa-Mathiot, and P. Musette, "Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate," *Osteoporos. Int.*, vol. 24, no. 5, pp. 1751–1757, May 2013.
- [109] M. Gréco *et al.*, "Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à l'Hexaquine[®] (quinine et thiamine)," *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. Vol. 133, no. 4, pp. 354–358, Mars 2008.
- [110] L. Colas, G. Veyrac, M. Munch, P. Jolliet, and C. Bernier, "Étude des cas de DRESS associés à des produits de contraste iodés (PCI) à partir de la base nationale de pharmacovigilance," *Rev. Fr. Allergol.*, vol. 56, no. 3, p. 294, Juin 2016.
- [111] Y. Arimone *et al.*, "Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments," *Thérapies*, vol. 66, no. 6, pp. 517–525, Novembre 2011.
- [112] G. Miremont-Salamé, H. Théophile, F. Haramburu, and B. Bégaud, "Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées," *Thérapies*, vol. 71, no. 2, pp. 171–178, Avril 2016.
- [113] V. Descamps, S. Ranger-Rogez, P. Musette, and A. Barbaud, "Le DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) : une synergie médicaments-virus qui peut conduire en réanimation," *Réanimation*, vol. 20, no. 3, pp. 223–227, Mai 2011.
- [114] C. Tran, S. R. Knowles, B. A. Liu, and N. H. Shear, "Gender Differences in Adverse Drug Reactions," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 38, no. 11, pp. 1003–1009, 1998.
- [115] N. Daadaa *et al.*, "Les toxidermies sévères : une série de 74 cas," *Rev. Médecine Interne*, vol. 38, pp. A147–A148, Décembre 2017.
- [116] D.-H. Kim and Y.-I. Koh, "Comparison of Diagnostic Criteria and Determination of Prognostic Factors for Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome," *Allergy Asthma Immunol. Res.*, vol. 6, no. 3, pp. 216–221, May 2014.
- [117] A. Chaabane, K. Aouam, N. B. Fredj, and N. A. Boughattas, "DRESS syndrome : étude de 11 cas et revue de la littérature," *Thérapie*, vol. 65, no. 6, pp. 543–550, Novembre 2010.

- [118] L. R. Grando, T. A. B. Schmitt, and R. M. Bakos, “Severe cutaneous reactions to drugs in the setting of a general hospital,” *An. Bras. Dermatol.*, vol. 89, no. 5, pp. 758–762, 2014.
- [119] V. Descamps, L. Mardivirin, B. Janela, P. Musette, and S. Ranger-Rogez, “Le syndrome d’hypersensibilité (DRESS) n’est qu’une maladie virale,” *Rev. Fr. Allergol.*, vol. 50, no. 3, pp. 171–173, Avril 2010.
- [120] G. Ozturk, B. G. Turk, B. Senturk, M. Turkmen, and G. Kandiloglu, “Exanthematous drug eruption due to valsartan,” *Cutan. Ocul. Toxicol.*, Nov. 2012.
- [121] T. Lachgar and Y. Touil, “[The drug hypersensitivity syndrome or DRESS syndrome to phenobarbital],” *Allerg. Immunol. (Leipz.)*, vol. 33, no. 4, pp. 173–175, Apr. 2001.
- [122] W. Chebbi, J. Souissi, J. Chelli, F. Larbi, B. Zantour, and M. Habib Sfar, “DRESS syndrome : à propos de trois observations,” *Pan Afr. Med. J.*, vol. 19, Octobre 2014.
- [123] M.-J. Sanchez-Gonzalez, J. Barbarroja-Escudero, D. Antolin-Amerigo, T. Bellon-Heredia, V. Lerma-Hambleton, and M. Rodriguez-Rodriguez, “DRESS syndrome induced by piperacillin-tazobactam,” *Clin. Transl. Allergy*, vol. 4, no. Suppl 3, p. P96, Jul. 2014.
- [124] O. Calderón *et al.*, “DRESS Syndrome Induced by Piperacillin-Tazobactam in Eight Patients,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 131, no. 2, p. AB172, Feb. 2013.
- [125] R. Cabañas *et al.*, “Piperacillin-induced DRESS : distinguishing features observed in a clinical and allergy study of 8 patients,” *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, vol. 24, no. 6, pp. 425–430, 2014.
- [126] S. Jridi, R. Azzeddine, and J. E. Bourkadi, “Le DRESS syndrome secondaire aux antituberculeux : à propos d’un cas,” *Pan Afr. Med. J.*, vol. 27, Mai 2017.
- [127] I. Khouaja, E. Guermazi, D. Béjar, H. Kwas, and H. Ghedira, “DRESS syndrome aux antituberculeux,” *Rev. Fr. Allergol.*, vol. 55, no. 3, p. 245, Avril 2015.
- [128] P. Komericki, R. Grims, B. Kränke, and W. Aberer, “Acute generalized exanthematous pustulosis from dalteparin,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 57, no. 4, pp. 718–721, Oct. 2007.
- [129] R. M. Nanau and M. G. Neuman, “Ibuprofen-induced hypersensitivity syndrome,” *Transl. Res.*, vol. 155, no. 6, pp. 275–293, Jun. 2010.
- [130] R. Razanapinaritra, F. El Fetoiki, F. Hali, and S. Chiheb, “DRESS syndrome au clobazam chez l’enfant : un nouveau cas,” *Rev. Fr. Allergol.*, Février 2019.
- [131] S. Savard, S. Desmeules, J. Riopel, and M. Agharazii, “Linezolid-Associated Acute Interstitial Nephritis and Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 54, no. 6, pp. e17–e20, Dec. 2009.

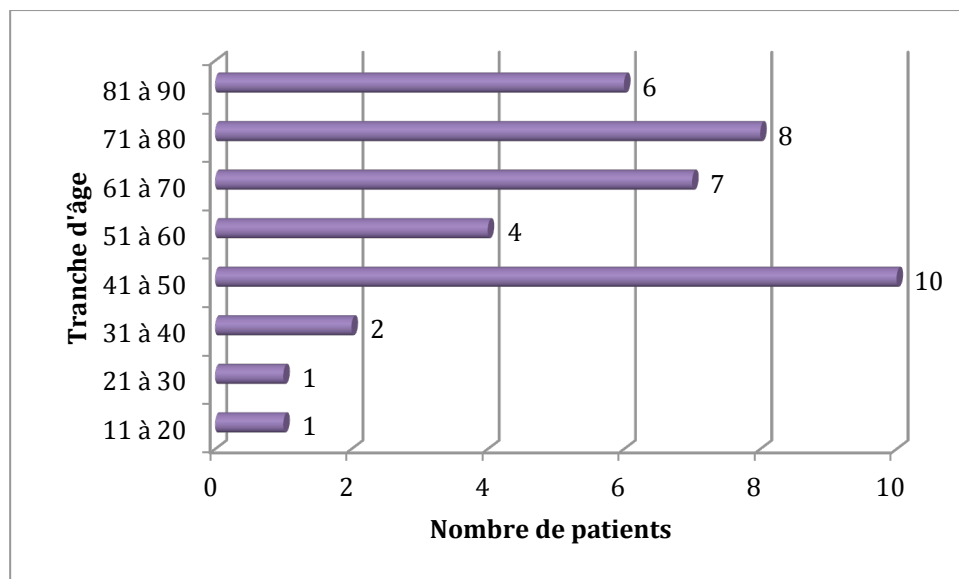
- [132] S. Mehta and M. Davis-Lorton, "P023 Clindamycin associated drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (dress syndrome) with remnant elevated IGE," *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.*, vol. 117, no. 5, Supplement, pp. S28–S29, Nov. 2016.
- [133] C. Loussaief *et al.*, "DRESS syndrome induit par la téicoplanine," *Rev. Fr. Allergol.*, vol. 55, no. 4, pp. 308–311, Juin 2015.
- [134] A. Samain *et al.*, "First case of drug rash eosinophilia and systemic symptoms due to boceprevir," *J. Hepatol.*, vol. 60, no. 4, pp. 891–893, Apr. 2014.
- [135] M. Sharkawi and N. Abbasakoor, "A Curious Manifestation of Amoxicillin-Induced DRESS Syndrome," *Chest*, vol. 146, no. 4, Supplement 2, p. 781A, Oct. 2014.
- [136] C. Antia, L. Persad, and A. Alikhan, "Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Induced Drug Eruption With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)," *J. Drugs Dermatol. JDD*, vol. 16, no. 10, pp. 1043–1046, Oct. 2017.
- [137] W. Martanto and J. Y. Pan, "Severe DRESS syndrome secondary to sulfamethoxazole/trimethoprim complicated by hyperthyroidism, photosensitivity, anhidrosis, and juvenile idiopathic arthritis," *Dermatol. Sin.*, vol. 33, no. 1, pp. 33–34, Mar. 2015.
- [138] L. Hazell and S. A. W. Shakir, "Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review," *Drug Saf.*, vol. 29, no. 5, pp. 385–396, 2006.
- [139] B. Bégaud, K. Martin, F. Haramburu, and N. Moore, "Rates of Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in France," *JAMA*, vol. 288, no. 13, pp. 1588–1588, Oct. 2002.
- [140] J.-L. Montastruc *et al.*, "[New methods for studying drug associated risk : experience of the Toulouse Regional Pharmacovigilance Center]," *Bull. Acad. Natl. Med.*, vol. 189, no. 3, pp. 493-502-505, Mar. 2005.

ANNEXES

Annexe 1 : Antécédents des patients, classés selon les différentes spécialités médicales



Annexe 2 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge



Annexe 3 : Calcul des scores RegiSCAR des 39 patients de notre étude

| N° | Fièvre | Polyadénopathies | Eosinophilie | Lymphocytes atypiques | Etendue de l'exanthème | Evocateur de DRESS | Biopsie pour un DRESS | Foie | Rein | Poumon | Muscle/cœur | Pancréas | Aure organe | Régression ≥ 15 jours | Evaluation d'autres causes | Total score RegiSCAR |
|----|--------|------------------|--------------|-----------------------|------------------------|--------------------|-----------------------|------|------|--------|-------------|----------|-------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|
| 1 | -1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| 3 | -1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 2 |
| 4 | -1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| 5 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| 6 | -1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| 7 | -1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 8 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| 9 | -1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 10 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| 11 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 12 | -1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 2 |
| 13 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 3 |
| 14 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| 15 | -1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| 17 | -1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 18 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 |
| 19 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 20 | -1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 6 |
| 21 | -1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| 22 | -1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| 23 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| 24 | -1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 7 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| 26 | -1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 27 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| 28 | -1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| 29 | -1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| 31 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| 32 | -1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 33 | -1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 34 | -1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 35 | -1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 4 |
| 36 | -1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 37 | -1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 38 | -1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 39 | -1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |

Annexe 4 : Tableau résumé des 39 patients étudiés lors de l'étude

| N° | Sexe Âge | Antécédents (facteur de risque) | Gravité | Date de l'EI / Date de fin EI | Date début Ttt | Date fin Ttt | Médicaments incriminés | Imputabilité médicamenteuse | Médicaments concomittants | Nombre médicaments suspects | Réintroduction | Pic des éosinophiles |
|----|-------------|--|---|-------------------------------|----------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|------------------|--------------------------|
| 1 | F 75 | Anémie chronique, insuffisance cardiaque, insuffisance tricuspide, IR modérée, ACFA, HTA et prothèse du genou gauche | Grave (Décès) | 30/12/07 18/02/08 | 15/11/07 | 07/01/08 | Allopurinol | D21 R3 C2 S2 B3 | Previscan 20 mg, Hémigoxine native 0,125 mg, Kaléorid LP 1000 mg, Inexium 40 mg, Hexaquine, Zofénil 30 mg et Lasilix spécial 500 mg | 3 | Non | 5071/ mm ³ |
| | | | | | | | Spéciafoldine 5 mg | D21 R3 C1 S1 B1 | | | | |
| | | | | | | | Acétate d'alpha tocoférol | D2 R3 C1 S1 B1 | | | | |
| 2 | M 48 | Hernie hiatale, stripping des varices, appendicectomie et néphrectomie | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 12/07/10 29/07/10 | 09/07/10 | 11/07/10 | Aspégic 500 mg | D21 R3 C2 S2 B2 | 0 | 1 | Non | 8000/ mm ³ |
| 3 | F 20 | Crises d'épilepsies et malaise | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 18/11/10 25/11/10 | 23/10/10 | 22/11/10 | Lamictal | D21 R3 C3 S2 B3 | 0 | 1 | Oui pour Urbanyl | 2300/ mm ³ |
| | | | | | | 19/11/10 | Urbanyl | D21 R2 C1 S2 B3 | | | | |
| 4 | M 39 | Epilepsie, psychose infantile et retard psychomoteur | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 12/01/11 28/01/11 | 09/01/11 | 12/01/11 | Zonergan 50 mg | D21 R3 C3 S1 B2 | Keppra 500 mg, Rocéphine, Tercian, Dépakine chrono 500 mg, Polaramine, Ceftriaxone, Urbanyl, Xyzall, Atarax 25 mg et Risperidone | 3 | Non | 600/ mm ³ |
| | | | | | | | Amoxicilline acide clavulanique | D21 R3 C3 S1 B2 | | | | |
| | | | | | | | Aciclovir 250 mg | D21 R3 C3 S1 B1 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|--|---|----------------------|----------|----------|----------------------|--------------------|---|---|-----|--------------------------|
| 5 | M 71 | Anévrisme de l'aorte thoracique, HTA, IRC, AOMI, tabagisme sévère en 2009 à 100 PA et globe vésicale sur hypertrophie bénigne de la prostate | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 27/11/10 22/03/11 | 29/10/10 | 06/11/10 | Bactrim | D21 R3 C1 S1 B2 | 0 | 9 | Non | 2500/ mm ³ |
| | | | | | 15/11/10 | 10/01/11 | Aldomet | D21 R3 C1 S1 B1 | | | | |
| | | | | | 29/10/10 | 12/11/10 | Claventin | | | | | |
| | | | | | 30/10/10 | 03/11/10 | Burinex | | | | | |
| | | | | | 25/10/10 | 26/01/11 | Orgaran | | | | | |
| | | | | | 14/10/10 | 21/11/10 | Eurpressyl | | | | | |
| | | | | | 14/10/10 | 17/01/11 | Lasilix | | | | | |
| | | | | | 15/11/10 | 06/12/10 | Alprazolam | | | | | |
| | | | | | 15/11/10 | 26/11/10 | Doribax | | | | | |
| 6 | F 87 | HTA et cholécystectomie, cataracte bilatérale, DNID et dyslipidémie, prothèse de hanche et de genou et phlébite du MI droit | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 22/08/11 30/09/11 | 26/07/11 | 20/09/11 | Allopurinol | D21 R3 C2 S2 B3 | Atarax, Amlor, Loxen, Bisoprolol, Tareg, Aldactone, Diamicron et Kardégic | 5 | Non | 7500/ mm ³ |
| | | | | | 10/08/11 | | Eupressyl | D21 R3 C2 S2 B1 | | | | |
| | | | | | | | Micardis | | | | | |
| | | | | | | | Nébivolol | | | | | |
| | | | | | 16/07/11 | 29/09/11 | Imovane | | | | | |
| 7 | F 42 | SEP, cystocèle + prolapsus utérin, kyste cervical, ulcère gastrique et TS | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 15/10/11 16/11/11 | 15/10/11 | 09/09/11 | Lamictal 25 mg | D21 R3 C2 S3 B3 | Deroxat, Noctran, Lyrica, Rivotril et Xyzall | 4 | Non | 2000/ mm ³ |
| | | | | | | /07/2011 | Esoméprazole 20 mg | D21 R3 C2 S2 B1 | | | | |
| | | | | | | /09/2011 | Daflagan codéiné | | | | | |
| | | | | | | 02/09/11 | Levocarnil 100 mg/mL | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---------|---|---|----------------------|----------|----------|-----------------------|--------------------|---|---|--------------------------------|--------------|
| 8 | F 66 | Dépression réactionnelle, HTA, épilepsie, démence temporo-spatiale, hématome sous-dural chronique et AVC ischémique sylvien | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 31/12/11 17/01/12 | 27/11/11 | 01/01/12 | Lamictal 25 mg | D21 R3 C2 S2 B3 | Diffu K, Kargédic 160 mg, Loxen 20 mg, Esidrex 25 mg, Tiapridal et Transipeg 5,9g | 4 | Non | 2200/ mm3 |
| | | | | | 09/11/11 | 05/01/12 | Neuleptil 10 mg | D21 R3 C2 S2 B1 | | | | |
| | | | | | 01/11/11 | 03/01/12 | Miansérine 30 mg | | | | | |
| | | | | | 04/11/11 | 08/01/12 | Pravastatine 20 mg | | | | | |
| 9 | M 65 | Goitre hétéro-nodulaire, artérite des MI et amputation de jambe, HTA et anévrisme de l'aorte | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 07/12/11 07/01/12 | 28/11/11 | 07/12/11 | Cubicin 350 mg | D21 R3 C1 S1 B1 | 0 | 2 | Non | 3300/ mm3 |
| | | | | | 29/11/11 | | Rifadine IV 600 mg | | | | | |
| 10 | F 86 | HTA, goutte, hystérectomie totale et néoplasie colique | Grave (Mise en jeu du pronostic vital) | 13/12/11 28/02/12 | 28/11/11 | 17/12/11 | Allopurinol | D31 R3 C1 S2 B3 | Hytacand 16mg/12,5mg et Loxen LP 50 mg | 2 | Non | 3100/ mm3 |
| | | | | | 03/11/11 | 27/11/11 | Colchicine | D31 R3 C1 S2 B1 | | | | |
| 11 | F 74 | HTA, dyslipidémie, métastases pulmonaires, infection urinaire à répétition et néoplasie du sein droit | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 31/01/12 26/02/12 | 02/01/12 | 07/02/12 | Targocid | D21 R3 C3 S2 B1 | Doliprane et Fucidine | 2 | Non | 2000/ mm3 |
| | | | | | | 01/02/12 | Rifadine | | | | | |
| 12 | F 59 | HTA, DNID et dyslipidémie | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 08/05/12 17/05/12 | 05/03/12 | 27/04/12 | Velmetia 50mg/1000 mg | D21 R3 C2 S1 B2 | 0 | 4 | Oui Glucophage et Coolmetec | 1000/ mm3 |
| | | | | | U | 09/05/12 | Glucophage 1000 mg | D21 R2 C1 S1 B2 | | | | |
| | | | | | /08/2011 | | Coolmetec | | | | | |
| | | | | | U | | Fractal LP 80 mg | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---------|---|--|----------------------|----------|----------|-------------------------|--------------------|---|---|-----|--------------|
| 13 | M 77 | HTA et obésité, fissure anale et ulcère duodéal perforé | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 19/07/12 U | 24/06/12 | 09/07/12 | Tazocilline | C21 R3 C3 S1 B3 | Amikacine et Vancomycine | 3 | Non | 1000/ mm3 |
| | | | | | 24/06/12 | 02/07/12 | Erythromycine | D21 R3 C1 S1 B3 | | | | |
| | | | | | 13/07/12 | 17/07/12 | Tiénam | | | | | |
| 14 | F 47 | HLAB27 positive et polyarthrite rhumatoïde | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 11/10/12 29/11/12 | 17/09/12 | 15/10/12 | Salazopyrine 500 mg | D21 R3 C3 S2 B3 | Amoxicilline, Paractéamol et Augmentin | 1 | Non | Normal |
| 15 | M 80 | Arthrite du genou gauche à SARM, DNID, dyslipidémie, obésité, ACFA, cardiopathie ischémique, HTA et néoplasie de prostate | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 02/12/12 01/01/13 | 19/11/12 | 05/12/12 | Zyvoxid 600 mg | D21 R3 C2 S1 B3 | Hexaquine, Seloken LP 200 mg, Allopurinol, Naftidrofuryl, Glucophage 1000 mg et Lantus | 2 | Non | 1900/ mm3 |
| | | | | | 12/11/12 | | Rimactan | | | | | |
| 16 | M 49 | Céphalées chroniques et ancien fumeur, maladie de Gilbert, cardiopathie ischémique, cécité partielle gauche et allergies médicamenteuses | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 24/06/13 25/07/13 | 14/06/13 | 23/06/13 | Bactrim | D21 R3 C2 S1 B3 | Cardensiel, Paracétamol, Kardégic et Tahor | 5 | Non | Normal |
| | | | | | /06/13 | 24/06/13 | Advil 400 mg | D21 R3 C1 S1 B3 | | | | |
| | | | | | 21/06/13 | /06/13 | Fervex | D21 R3 C1 S1 B2 | | | | |
| | | | | | | | Oméprazole | D21 R3 C1 S1 B1 | | | | |
| | | | | | | | Vogalène Iyoc 7,5 mg | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---------|---|---|----------------------|----------|----------|----------------------|--------------------|--|---|-----|--------------|
| 17 | M 65 | DNID, HTA, surpoids, AOMI, pancréatite chronique calcifiante, cirrhose, œsophagite ulcérée, IRC et amputation transmétatarsienne gauche | Grave (Mise en jeu du pronostic vital) | 07/06/13 01/07/13 | 15/05/13 | 06/06/13 | Vancomycine | D21 R3 C2 S1 B3 | Umuline, Discotrine, Pariet, Transipeg 5,9g, Dédrogyl, Calciparine, Doliprane, Humalog, Amlodipine, Bisocé, Calcidia et Topalgic | 3 | Non | 5677/ mm3 |
| | | | | | 28/05/13 | | Tienam | D21 R3 C2 S1 B1 | | | | |
| | | | | | | | Perfalgan | | | | | |
| 18 | F 60 | Hémorragie méningée fischer 3 avec anévrisme rétro-carotidien, arthrose et migraines | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 01/11/13 28/02/14 | 16/10/13 | 04/11/13 | Levetiracetam 500 mg | D21 R3 C2 S1 B1 | Cétirizine, Lovenox, Céfépime, Diffu K, Solumédrol, Perfalgan et Loxen | 6 | Non | 2000/ mm3 |
| | | | | | 15/10/13 | 29/10/13 | Vancomycine 1g | D21 R3 C2 S1 B3 | | | | |
| | | | | | 27/10/13 | 03/11/13 | Eupressyl 60 mg | D21 R3 C2 S1 B1 | | | | |
| | | | | | 28/10/13 | 31/10/13 | Thiocolchico-side | | | | | |
| | | | | | U | 30/10/13 | Tahor Inexium | | | | | |
| 19 | M 67 | Epilepsie, AVC lacunaire et HTA | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 02/12/13 26/12/13 | 15/11/13 | 03/12/13 | Lamictal | D21 R3 C2 S1 B3 | Coversyl | 3 | Non | 2000/ mm3 |
| | | | | | 08/11/13 | 12/12/13 | Xarelto | D21 R3 C2 S1 B1 | | | | |
| | | | | | 07/10/13 | | Tahor | D21 R3 C1 S1 B1 | | | | |
| 20 | M 44 | Appendicectomie et fracture de la clavicule | Grave (Mise en jeu du pronostic vital) | 25/11/13 /02/2014 | 30/10/13 | 22/11/13 | Tegretol | D21 R3 C2 S1 B3 | 0 | 2 | Non | 7400/ mm3 |
| | | | | | | | Lamaline | D21 R3 C2 S1 B1 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---------|--|---|-----------------------------|----------|----------|------------------|--------------------|---|---|-----|--------------|
| 21 | M 41 | SEP, dyslipidémie et infection urinaire | Grave (Mise en jeu du pronostic vital) | Fin /02/2014 02/05/14 | 27/12/13 | 10/03/14 | Tégréto | D21 R3 C1 S1 B3 | Kardégic, Singulair, Tahor, Corvasal, Symbicort turbuhaler et Transipeg | 1 | Non | 6400/ mm3 |
| 22 | M 67 | Hépatite C chronique, HTA, DNID et syndrome anxiodépressif | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 24/12/13 17/03/14 | /10/2013 | 27/02/14 | Zyloric 300 mg | D21 R3 C2 S1 B3 | Esidrex 25 mg, Enalapril, Glucor et Esoméprazole | 6 | Non | 4700/ mm3 |
| | | | | | | | Bromazépam | D21 R3 C2 S1 B1 | | | | |
| | | | | | | | Imovane 7,5 mg | D21 R3 C1 S1 B3 | | | | |
| | | | | | /02/2013 | 24/12/13 | Victrelis 200 mg | D21 R3 C1 S1 B3 | | | | |
| | | | | | | | Rébetol 200 mg | D21 R3 C1 S1 B1 | | | | |
| | | Viraferonpeg | D21 R3 C1 S1 B1 | | | | | | | | | |
| 23 | M 79 | DNID, IRC, ACFA, éthylisme chronique sévère, arthropathie microcristalline et ancien consommateur de tabac | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 24/07/14 29/08/14 | 07/07/14 | 29/07/14 | Allopurinol | D21 R3 C2 S2 B3 | Seroplex, Coaprovel, Tahor, Metformine, Previscan, Noctamide, Lasilix et Céliprolol | 2 | Non | 3500/ mm3 |
| | | | | | 04/07/14 | | Colchimax | D21 R3 C2 S2 B1 | | | | |
| 24 | M 86 | ACFA permanente, HTA, dyslipidémie, hyperuricémie et hyperferritinémie | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 18/05/14 /06/2014 | 14/03/14 | 23/05/14 | Allopurinol | D21 R3 C3 S2 B3 | Acide ursodésoxycholique, Lasilix 40 mg, Maalox, Imovane, Tahor 20 mg, Mopral, Cardensiel 7,5 mg et Previscan | 3 | Non | 4700/ mm3 |
| | | | | | 09/03/14 | 18/05/14 | Stablon | D21 R3 C3 S2 B1 | | | | |
| | | | | | /03/2014 | 23/05/14 | Alprazolam | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---------|--|---|----------------------|----------|----------|-------------------------|--------------------|---|---|-----|----------------|
| 25 | M 58 | Epilepsie, cataracte droite, allergie médicamenteuse, DNID, HTA, crise de goutte et alcoolisme chronique | Grave (Mise en jeu du pronostic vital) | 24/05/15 24/06/15 | 04/05/15 | 09/06/15 | Lamictal 25 mg | D21 R3 C2 S1 B3 | Sevikar 20 mg/5 mg, Diamicron 60 mg et Témérit 5 mg | 1 | Non | 213/ mm3 |
| 26 | F 46 | Lymphome du manteau, appendicectomie et stripping des varices | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 27/07/15 27/08/15 | 14/07/15 | 15/07/15 | Levact | D21 R3 C2 S1 B1 | Primpéran, Ondansétron et Lutenyl | 4 | Non | Normal |
| | | | | | 16/07/15 | 19/07/15 | Cytarabine Etoposide | | | | | |
| | | | | | 14/07/15 | 20/07/15 | Emend | D21 R3 C2 S1 B0 | | | | |
| 27 | M 47 | Hypothyroïdie et dyslipidémie | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 30/10/15 01/12/15 | 26/10/15 | 30/10/15 | Tolexine | D21 R3 C2 S2 B2 | Tahor et Levothyrox | 1 | Non | 10 700/ mm3 |
| 28 | F 26 | Microangiopathie thrombotique avec atteinte rénale sévère | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 03/11/15 23/12/15 | 15/10/15 | 06/11/15 | Soliris | D31 R3 C1 S1 B1 | Spéciafoldine | 6 | Non | 3400/ mm3 |
| | | | | | 23/10/15 | 05/11/15 | Alprazolam | D21 R3 C1 S1 B1 | | | | |
| | | | | | 30/10/15 | 04/11/15 | Rovamycine | | | | | |
| | | | | | 16/10/15 | 03/11/15 | Esidrex | D21 R4 C1 S1 B1 | | | | |
| | | | | | 19/10/15 | 05/11/15 | Oracilline | D21 R4 C1 S1 B2 | | | | |
| | | | | | /09/2015 | 15/11/15 | Pantoprazole 40 mg | | | | | |
| 29 | M 69 | Psoriasis, HTA, hypoacousie et tabagisme sévère à 14 PA | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 12/01/16 23/01/16 | 06/01/16 | 11/01/16 | Amoxicilline | D31 R3 C2 S2 B3 | Olmetec, Diffu K, Efferalgan, Spironolactone, Célectol, Altizide, Diprolène et Dermoval | 3 | Non | 1200/ mm3 |
| | | | | | | | Paroex 0,12% | D31 R3 C2 S1 B1 | | | | |
| | | | | | 1970 | 20/01/16 | Allopurinol | D21 R3 C1 S1 B3 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|----------|---------|------------------------------|--|----------------------|----------|----------|--|--------------------|---|---|-----------------------|--------------|
| 30 | F 60 | LAL de type B | Grave (Décès) | 03/08/16 12/08/16 | 22/07/16 | 08/08/16 | Iclusig 45 mg | D22 R3 C1 S1 B2 | Ambisome, Céfépime, Ceftriaxone, Débridat, Nérison, Normacol, Dexaméthasone, Diffu K, Emend, Gentamixine, Orozamudol, Pentacarinat, Glycérine, Granocyte, Lansöyl, Lasilix, Phloroglucinol, Phocytan, Phosphoneuros, Lyrica, Microlax, Movicol, Noxafil et Loxen | 4 | Non | Normal |
| | | | | | 25/07/16 | 04/08/16 | Pipéracilline tazobactam 4g/500 mg | | | | | |
| | | | | | 23/07/16 | 12/08/16 | Zelitrex 500 mg | D12 R4 C1 S1 B1 | | | | |
| | | | | | 25/07/16 | 11/08/16 | Néfopam 20 mg/2 mL | | | | | |
| 31 | M 45 | Péricardite et alcoolisme | Grave (Mise en jeu du pronostic vital) | 15/12/16 /03/2017 | 29/11/16 | 24/12/16 | Gardéнал | D21 R3 C3 S2 B3 | 0 | 8 | Oui pour Valium | 3000/ mm3 |
| | | | | | 01/12/16 | 15/12/16 | Oflocet 200 mg | D21 R3 C3 S2 B1 | | | | |
| | | | | | 19/11/16 | 24/12/16 | Inexium 40 mg | | | | | |
| | | | | | 01/12/16 | | Aotal | | | | | |
| | | | | | 19/11/16 | | Topalgic LP 100 mg | | | | | |
| | | | | | | | Nicopatch 21 mg/24h | | | | | |
| | | | | | 01/12/16 | Princi B | | | | | | |
| 01/12/16 | Valium | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|---------|--|--|---------------------------|----------|----------------------|--|--|--|---|-----|--------------|----------------|
| 32 | F 73 | HTA, anémie, tassement vertébral (fracture rachidienne par compression), arthrose et éruption cutanée | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 04/02/17 20/02/17 | 22/01/17 | 07/02/17 | Valsartan | D21 R3 C3 S1 B3 | Tardyferon, Polaramine, Amyxor, Innohep, Levothyroxine sodique, Bisoprolol, Umuline, Pantoprazole, Contramal, Dafalgan et Salbutamol | 1 | Non | 1700/ mm3 | |
| 33 | M 85 | Pose de pacemaker cardiaque, épilepsie partielle, atrophie cérébrale, trouble cognitif et ménisectomie du genou | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | Fin /02/17 23/03/17 | 18/11/16 | 20/03/17 | Lamictal 100 mg | D21 R3 C1 S1 B3 | Gutron 2,5 mg et Aténolol 50 mg | 1 | Non | 1005/ mm3 | |
| 34 | M 48 | Varicelle, séborrhoea et adénoïdectomie | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 07/10/17 09/11/17 | 06/10/17 | 07/10/17 30/10/17 | Actifed jour et nuit Doliprane 500 mg | D21 R3 C2 S2 B3 D21 R2 C2 S2 B2 | 0 | 2 | Non | 4334/ mm3 | |
| 35 | M 63 | Consommation d'alcool, consommateur de tabac, hernie inguinale, cataracte, prostatectomie, syndrome d'apnée du sommeil, BPCO, appendicectomie et hydrome hystique | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 16/11/17 18/12/17 | 08/09/17 | 09/10/17 | 19/11/17 16/10/17 23/10/17 16/10/17 09/11/17 09/10/17 | Ultribro breezhaler Birodogyl Triflucan 100 mg Exomuc 200 mg Zopiclone Piasclédine | D21 R3 C2 S1 B1 D21 R3 C2 S1 B2 D21 R3 C2 S1 B1 | 0 | 6 | Non | 12 600/ mm3 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---------|---|---|----------------------|----------|----------|---------------------------|--------------------|--|---|-----|--------------|--------------------------------|--------------------|
| 36 | M 83 | HTA, dy lipidémie et migraines | Grave (Autre situation médicale grave) | 24/05/18 15/06/18 | /01/18 | 24/05/18 | Imatinib | D21 R3 C2 S1 B3 | Rampril, Tahor, Kardégic, Mopral, Lercan et Noctamide | 1 | Non | 2429/m m3 | | |
| 37 | M 79 | Alcoolisme chronique, ex consommateur de tabac, prothèse de hanche, cardiopathie ischémique, pacemaker cardiaque, HTA, DNID et carcinome basocellulaire | Grave (Mise en jeu du pronostic vital) | 30/09/18 /11/18 | 28/09/18 | 03/10/18 | Axepim | D21 R3 C2 S2 B3 | Kardégic 160 mg, Bisoprolol, Bipreterax 5/1,25 mg et Crestor | 3 | Non | 2600/ mm3 | | |
| | | | | | | | Gentamicine | | | | | | | |
| | | | | | | | Vancomycine | | | | | | | |
| 38 | F 76 | Pneumopathie, insuffisance veineuse, OMI, RGO, HTA, adénome du sein et érysipèle | Grave (Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) | 10/09/18 31/10/18 | 03/09/18 | 14/09/18 | Pipéracilline tazobactam | D21 R3 C2 S1 B3 | Lamprène, Ethambutol, Clarithromycine, Diffu K, Imovane, Gaviscon, Lipanthyl, Singulair et Lasilix | 5 | Non | 800/m m3 | | |
| | | | | | | | Dalacine 300 mg | | | | | | | |
| | | | | | | | 06/09/18 | 08/09/18 | | | | | Gentamicine | D31 R3 C2 S1 B3 |
| | | | | | | | 01/09/18 | 21/09/18 | | | | | Fragmine 5000 UI | D21 R3 C2 S1 B3 |
| | | | | | | | | 03/09/18 | | | | | Pénicilline G | D31 R3 C2 S1 B3 |
| 39 | F 37 | Cancer du sein, mastectomie néphrectomie partielle, salpingectomie, allergie médicamenteuse | Grave (Mise en jeu du pronostic vital) | 04/02/19 /03/19 | 13/01/19 | 23/01/19 | Linézolide arrow 600 mg | D21 R3 C2 S1 B3 | Tramadol, Paracétamol et Lovenox | 4 | Non | 3500/ mm3 | | |
| | | | | | | 07/02/19 | Doxycycline sandoz 100 mg | | | | | | | |
| | | | | | | | 23/01/19 | | | | | | Sulfaméthoxazole triméthoprime | |

Annexe 5 : Valeurs biologiques de référence

| Hémogramme | | |
|-----------------------------|-------------------|------------------|
| | Valeur | Unité |
| Leucocytes | 4 000 – 10 000 | /mm ³ |
| Polynucléaires neutrophiles | 2 000 – 7 500 | /mm ³ |
| Polynucléaires éosinophiles | 40 – 500 | /mm ³ |
| Lymphocytes | 1 000 – 4 000 | /mm ³ |
| Monocytes | 200 – 800 | /mm ³ |
| Plaquettes | 150 000 – 400 000 | /mm ³ |

| Enzymes | | |
|-------------------|-----------|------|
| ALAT | 10 – 45 | UI/L |
| ASAT | 10 – 40 | UI/L |
| Créatinine kinase | 30 – 200 | UI/L |
| GGT | 8 – 35 | UI/L |
| LDH | 100 – 350 | UI/L |
| PAL | 30 – 100 | UI/L |
| Lipase | < 60 | UI/L |
| Amylase | 10 - 45 | UI/L |

| Hémoglobine et dérivés | | |
|--------------------------|------|--------|
| Bilirubine totale | < 17 | µmol/L |
| Bilirubine conjuguée | 0 | µmol/L |
| Bilirubine non conjuguée | < 17 | µmol/L |

| Fonction rénale | | |
|-----------------|--------------|--------|
| Créatininémie | H : 60 - 115 | µmol/L |
| | F : 45 – 105 | |
| Urémie | 2,5 – 7,5 | mmol/L |

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses

Que je sois méprisée de mes Confrères si je manque à mes engagements.



HENRY Delphine

The DRESS Syndrome: observational retrospective study of 39 cases notified to the regional pharmacovigilance center of Amiens between 2008 and 2019

University of Picardy Jules Vernes

UFR de Pharmacy – Amiens

University year 2018/2019

KEY WORDS: DRESS syndrome – drug hypersensitivity syndrome – drug toxidermia – rash – pharmacovigilance – imputability

ABSTRACT:

The DRESS syndrome belongs to the severe cutaneous reaction adverse to drugs framework and was introduced in the 90's. This rare and potentially life-threatening toxidermia suffers from underreporting by health professionals and the accountability of drug-providing drugs. DRESS is sometimes insufficient on its own to charge them. We reported 39 cases of DRESS notified to the CRPV of Amiens. The aim is to characterize the profile of patients with DRESS and to compare them with data from the literature. Our series consists of 23 men and 16 women; the average age was 61.3 ± 17.3 years. The mean time to onset of DRESS was 20.8 ± 15.2 days after initiation of the treatment. Exanthema exceeded 50% of the skin area in 29 patients and oedema of the face or neck occurred in 23 patients. Hepatic involvement was predominant in 23 patients in the study and accounted for 45.1% of visceral involvement. Twenty patients had moderate eosinophilia (1500 to $5000 / \text{mm}^3$) and mean eosinophilia was $3290.5 \pm 2.826 / \text{mm}^3$. The most incriminated molecules during DRESS syndrome were allopurinol and lamotrigine. Most DRESSs in our study (48.72%) were rated as probable and the RegiSCAR score 5 was the most common with 25.64% of cases. These data are consistent with those of the literature and allow us to comfort them. This work allows to better apprehend the DRESS syndrome and thus to highlight the dangerousness of this one in order to sensitize the professionals of health and in particular pharmacists to this manifestation of hypersensitivity and to improve its assumption of responsibility.

JURY:

President: Mrs **LIABEUF** Sophie, Pharmacist, Hospital Practitioner and University Lecturer – Clinical Pharmacology CHU Amiens

Thesis director: Mrs **GRAS** Valérie, Pharmacist, Hospital Practitioner and Deputy Director of the Regional Pharmacovigilance Center of Amiens

External member: Mrs **MILHAMONT** Laurine, Doctor in pharmacy

HENRY Delphine

Le DRESS Syndrome : étude rétrospective observationnelle de 39 cas notifiés au centre régional de pharmacovigilance d'Amiens entre 2008 et 2019

Université de Picardie Jules Vernes

UFR de Pharmacie – Amiens

Année Universitaire 2018/2019

MOTS CLÉS : DRESS syndrome – syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse – toxidermie médicamenteuse – éruption cutanée – pharmacovigilance – imputabilité

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Appartenant au spectre des réactions cutanées sévères induites par les médicaments, le concept de DRESS syndrome a été introduit dans les années 1990. Cette toxidermie rare et pourtant potentiellement mortelle souffre de sous-déclaration par les professionnels de santé et l'imputabilité des médicaments pourvoyeurs de DRESS est parfois insuffisante à elle seule pour les inculper. Nous avons rapporté 39 cas de DRESS notifiés au CRPV d'Amiens. L'objectif est de caractériser le profil des patients atteints de DRESS et de les comparer aux données de la littérature. Notre série se compose de 23 hommes et 16 femmes ; l'âge moyen était de $61,3 \pm 17,3$ ans. Le délai moyen d'apparition du DRESS était de $20,8 \pm 15,2$ jours après l'initiation du traitement en cause. L'exanthème dépassait les 50% de surface cutanée chez 29 patients et un œdème du visage ou du cou s'est manifesté chez 23 patients. L'atteinte hépatique était majoritairement apparue chez 23 patients de l'étude et représentait 45,1% des atteintes viscérales. Vingt patients présentaient une éosinophilie modérée ($1\ 500$ à $5\ 000/\text{mm}^3$) et l'hyperéosinophilie moyenne était de $3\ 290,5 \pm 2.826/\text{mm}^3$. Les molécules les plus incriminées au cours de DRESS syndrome étaient l'allopurinol et la lamotrigine. Les DRESS de notre étude ont pour la plupart (48,72%) était classé comme probables et c'est le score RegiSCAR 5 qui était le plus fréquent avec 25,64% des cas. Ces données sont en accord avec celles de la littérature et nous permettent d'ailleurs de les conforter. Ce travail permet de mieux appréhender le DRESS syndrome et ainsi de mettre en évidence la dangerosité de celui-ci afin de sensibiliser les professionnels de santé et en particulier les pharmaciens d'officine à cette manifestation d'hypersensibilité et d'améliorer sa prise en charge.

JURY :

Président : Mme **LIABEUF** Sophie, Pharmacien, Praticien Hospitalier et Maître de conférences universitaire – Pharmacologie clinique CHU Amiens

Directrice de thèse : Mme **GRAS** Valérie, Pharmacien, Praticien Hospitalier et Directrice adjointe du Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens

Membre extérieur : Mme **MILHAMONT** Laurine, Docteur en pharmacie d'officine